

O uso do tacrolimo nas doenças inflamatórias de pele e a importância da barreira cutânea

Dr. Mario Cezar Pires | CRM-SP 47.377/RQE-SP 45.789/82.062
Dermatologista e alergista.



Tacroz

tacrolimo 0,03%
tacrolimo 0,1%

A NOVA MARCA DO IMUNOMODULADOR



INDICADO NA DERMATITE ATÓPICA PARA¹:

- Tratamento
 - Prevenção de surtos dos sintomas
 - Prolongamento dos intervalos livres de surtos

(Em pacientes que apresentam alta frequência e exacerbação da doença.)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O tacrolimo disponível sistemicamente é metabolizado via citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4). A administração sistêmica concomitante de inibidores da CYP3A4 conhecidos em pacientes com surtos e/ou doença eritrodérmica, deve ser feita com cautela. **CONTRAINDICAÇÕES:** Tacroz é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos macrolídeos em geral, ao tacrolimo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

TACROZ - tacrolimo monoidratado - USO DERMATOLÓGICO
TACROZ 0,03% - USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS
TACROZ 0,1% - USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Tacrolimo: usos em dermatologia



Dr. Mario Cezar Pires | CRM-SP 47.377/RQE-SP 45.789/82.062

Dermatologista e Alergista. Mestre e Doutor em Clínica Médica pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de S. Paulo (IAMSPE). Dermatologista do Hospital Padre Bento e Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Introdução

No início dos anos 1950, a hidrocortisona tópica foi introduzida para uso em dermatologia por Sulzberger,¹ sendo considerada efetiva em várias doenças, principalmente nos eczemas. Posteriormente, diversos outros corticoides tópicos foram introduzidos no arsenal terapêutico para tratamento de dermatoses inflamatórias. Até os dias de hoje, corticoides tópicos são considerados primeira linha de tratamento para a dermatite atópica.²

Quando bem indicados e aplicados corretamente, os corticoides são drogas seguras em tratamentos de curta duração. Entretanto, o uso no longo prazo leva a riscos de efeitos colaterais locais e sistêmicos, dependendo da potência do corticoide, localização, idade, frequência de aplicações e diversos outros fatores.^{2,3}

No início dos anos 1990, surgiu uma nova classe de medicamentos para tratamento da dermatite atópica, os assim denominados inibidores tópicos da calcineurina.⁴ Rapidamente, estes novos fármacos passaram a ser utilizados em diversas outras dermatoses inflamatórias, como dermatite seborreica, eczema crônico de mão, vitiligo, líquen escleroso etc.⁵ Atualmente, duas drogas entre os assim chamados inibidores tópicos da calcineurina são comercialmente disponíveis: o tacrolimo (*tacrolimus*) e o pimecrolimo (*pimecrolimus*), que se tornaram a primeira opção terapêutica efetiva aos corticoides tópicos em cinco décadas.²

O tacrolimo e o pimecrolimo atuam de maneira semelhante, com ação anti-inflamatória e imunossupressora, inibindo a liberação de citocinas. Não têm efeito iatrogênico e sua eficácia e segurança foram demonstradas em vários ensaios clínicos encontrados na literatura.^{2,6} A seguir, apresentaremos as principais características do tacrolimo e breve revisão da literatura sobre sua eficácia e segurança na dermatite atópica, assim como em outras dermatoses.

Aspectos gerais

O tacrolimo (FK 506) é um macrolídeo produzido a partir do *Streptomyces tsukubaensis*, fungo encontrado no solo das montanhas Tsukuba, no Japão, isolado pela primeira vez em 1984 (daí o nome ta = tsukuba, crol = macrolídeo, imus = imunossupressor).⁷

Por via sistêmica, o tacrolimo é um imunossupressor potente, utilizado primeiramente na forma oral em pacientes submetidos a transplantes para prevenir a rejeição do órgão transplantado. Sua potência é de 10 a 100 vezes maior que a ciclosporina em bases equimoleculares. A concentração sanguínea do tacrolimo em doses terapêuticas por via oral oscila entre 5 e 20 ng/mL. Os efeitos colaterais incluem imunossupressão sistêmica, tolerância anormal à glicose, infecções, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e hipertensão.⁸ Esses riscos limitam seu uso por via oral em pacientes com dermatite atópica e outras dermatoses. Dessa maneira, a medicação por via tópica, ao se mostrar eficaz e segura, rapidamente ocupou lugar relevante no tratamento de dermatoses inflamatórias.

O mecanismo de ação envolve a inibição por competição da calcineurina fosfatase, impedindo a formação do complexo calmodulina-calcineurina, bloqueando a desfosforilação do fator nuclear de células T ativadas (FN-ATc), que assim não entra no núcleo para a ativação do RNA e secreção de citocinas, a partir da indução da proteína FK 506,^{2,7} conforme observado na Figura 1.

Quando usado topicalmente, tem melhor absorção do que a ciclosporina, em função do menor tamanho de sua molécula (peso molecular do tacrolimo: 822 Da; peso molecular da ciclosporina: 1203 Da). Sua absorção é sete vezes maior na pele afetada do que na pele saudável.^{2,7}

É utilizado nas concentrações de 0,03% e 0,1% em pomada, duas vezes ao dia até o desaparecimento das lesões,

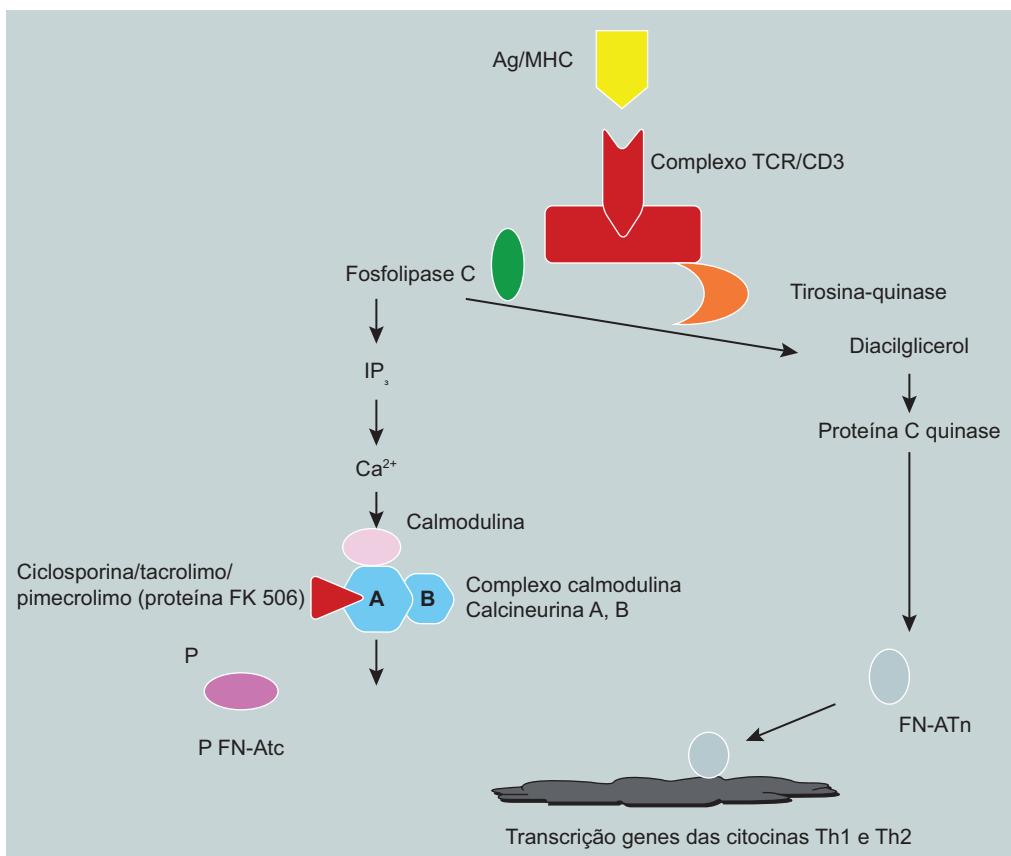


Figura 1. O tacrolimo, por meio da proteína FK 506, impede a formação do complexo calcineurina-calmodulina, o que bloqueia a secreção das citocinas dos linfócitos T.

Adaptada de Pires & Cestari, 2005.²

devendo ser reduzido gradualmente e substituído por creme emolientes ou umectantes.^{8,9} Também é recomendado no tratamento proativo em pacientes com dermatite atópica controlada. Nessa forma de uso, recomenda-se a aplicação de tacrolimo nos locais de lesões prévias dois dias da semana, por exemplo, segunda e quinta-feira. Este tipo de abordagem demonstrou prevenir crises ou reduzir a intensidade destas, tendo sido considerado seguro.¹⁰ Dentre os principais efeitos colaterais, alguns pacientes relataram sensação de queimação local durante os primeiros dias do tratamento, que se inicia após a aplicação e dura de 30 a 90 min, desaparecendo no decorrer do uso em aproximadamente 5 a 10 dias. Este efeito colateral é decorrente da própria barreira cutânea alterada do atópico e tende a melhorar juntamente com a recuperação desta, possibilitada pelo uso da droga. **Para a diminuição deste efeito adverso, é recomendado utilizar creme restaurador de barreira uma a duas horas antes da aplicação do tacrolimo.⁹**

Tacrolimo na dermatite atópica

Em 1997, Ruzicka et al.¹¹ publicaram o primeiro estudo europeu, duplo-cego, controlado, multicêntrico, que incluiu

213 adultos com dermatite atópica, no qual constatou redução de 85% na pontuação da gravidade da doença após três semanas de tratamento com tacrolimo. Em 1998, Boguniewicz et al.¹² realizaram um estudo multicêntrico em 180 crianças na faixa etária de 7 a 16 anos, encontrando eficácia de 67 a 75% no grupo que utilizou tacrolimo, em comparação com o placebo.

Seguiram-se diversos estudos, inclusive no Brasil, comprovando a eficácia e a segurança do tacrolimo em pessoas com dermatite atópica.⁸ Martins et al.¹³ realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre uso do tacrolimo pomada para dermatite atópica moderada a grave. Foram incluídos 24 estudos, que no total avaliaram 5.885 participantes. Com base nos resultados destes estudos, os autores concluíram que o tacrolimo pomada 0,1% foi superior aos corticoides de baixa potência, pimecrolimo 1% creme e tacrolimo 0,03% pomada. Os resultados foram divergentes com relação aos corticoides de média e alta potência. O tacrolimo 0,03% pomada foi superior aos corticoides de baixa potência e ao pimecrolimo. Ambas as formulações de tacrolimo foram consideradas seguras e não foram encontradas evidências para risco aumentado de doenças.¹³

Outra revisão sistemática interessante foi com relação ao custo-efetividade dos inibidores tópicos da calcineurina em dermatite atópica (Chia & Tey, 2015).¹⁴ Os autores concluíram que o tacrolimo foi opção eficaz e custo-efetiva aos corticoides tópicos, mas que os benefícios deveriam ser ponderados com relação aos riscos citados de malignidade.¹⁴ Sobre este aspecto, ainda em 2015, Legendre et al.¹⁵ publicaram revisão sistemática e metanálise sobre o risco de linfoma em pacientes com dermatite atópica e a função do tratamento tópico. De 3.979 artigos revisados, 24 encontraram os critérios de inclusão. Os autores concluíram que pessoas com dermatite atópica têm risco levemente aumentado para desenvolvimento de linfoma, proporcional à gravidade do quadro, independentemente do tratamento utilizado. Também relataram que a função dos corticoides tópicos e dos inibidores da calcineurina não é significante para o desenvolvimento de linfoma.

Diversos outros estudos comprovaram a eficácia e a segurança do tacrolimo no tratamento da dermatite atópica. Também em pacientes pediátricos acima de 2 anos de idade, a eficácia e a segurança foram comprovadas em vários estudos.^{9,16-18} O tratamento com tacrolimo isolado ou em combinação com corticoides tópicos pode ser uma opção útil no controle a longo prazo da dermatite atópica em pacientes pediátricos.¹⁷

Tacrolimo pomada deve ser evitado em dermatite atópica infectada, qualquer tipo de infecção cutânea e/ou sistêmica ativa, neoplasias, gravidez e lactação. A presença de infecção ativa ou recente com vírus como do herpes simples, varicela zóster e molusco também contraindica o uso.¹⁹

A dermatite atópica é uma dermatose comum, incidindo em cerca de 5% da população pediátrica, o que torna a possibilidade de opções terapêuticas uma necessidade para os portadores. O tacrolimo a 0,03% é indicado para crianças menores de 12 anos e lesões da face de adultos. Já a concentração de 0,1% deve ser prescrita para lesões do tronco de adultos (recomendações de bula).

Tacrolimo: outros usos

Com a eficácia comprovada na dermatite atópica, várias outras dermatoses inflamatórias apresentam evidências para tratamento com tacrolimo pomada. Em razão dos riscos de efeitos adversos com uso de corticoides tópicos, como atrofia e telangiectasias, os imunomoduladores ganharam espaço como opção segura para o tratamento de doenças como: psoríase, líquen plano, dermatite de contato, líquen escleroso, vitiligo, dermatite seborreica e outras. A problemática de efeitos colaterais de corticoides tópicos ganha ainda mais importância quando as lesões são na face e área genital.³ Em algumas condições, como dermatites

palpebrais e líquen escleroso genital, o tacrolimo passou a ser a primeira opção terapêutica. Apresentaremos, a seguir, alguns usos recomendados do tacrolimo em dermatoses diferentes da dermatite atópica.

Psoríase

Os estudos iniciais em psoríase vulgar foram desapontadores, provavelmente em função da maior espessura das lesões, o que dificulta a absorção do tacrolimo.²⁰ A eficácia melhorou quando o tacrolimo foi usado em psoríase sob oclusão. A associação com ácido salicílico 6% também revelou ser mais eficaz.²¹ Em algumas áreas críticas para o uso de corticoides, como na psoríase de face e na invertida, tacrolimo pomada foi eficaz e com poucos efeitos colaterais, sendo, atualmente, uma boa escolha de tratamento.^{22,23}

Dermatite de contato

Tanto a **dermatite irritativa** como a alérgica de contato são responsivas aos corticoides tópicos, o que não surpreendeu a boa resposta também com tacrolimo pomada. A eficácia ficou demonstrada, por exemplo, em estudo de **dermatite de contato induzida por níquel**, com 80% de melhora.²⁴ Também no eczema crônico de mãos e eczema disidrótico, tacrolimo pomada foi eficaz com ótimo perfil de segurança.^{25,26} No **eczema crônico de mãos e pés**, tacrolimo pomada 0,1% também mostrou eficácia.²⁷ Na experiência do autor, o uso de tacrolimo pomada com oclusão noturna com luvas de vinil é efetivo e seguro. A **dermatite actínica crônica** é uma dermatose difícil de tratar com lesões principalmente nas áreas expostas ao sol, decorrente de exposição crônica a contactantes. Uetsu et al.²⁷ mostraram efeito benéfico de tacrolimo pomada nesta dermatose, fato comprovado com nossa experiência pessoal.

Diversos outros estudos comprovaram a eficácia e a segurança do tacrolimo no tratamento da dermatite atópica. Também em pacientes pediátricos acima de 2 anos de idade, a eficácia e a segurança foram comprovadas em vários estudos.

O tratamento com tacrolimo isolado ou em combinação com corticoides tópicos pode ser uma opção útil no controle a longo prazo da dermatite atópica em pacientes pediátricos.

Dermatite seborreica

Trata-se de dermatose comum e com poucas opções terapêuticas. Pode acometer couro cabeludo e também algumas áreas da pele, principalmente face e região médio-esternal. Os corticoides são utilizados há muitos anos, porém, a aplicação continuada é limitada, pois pode até agravar o quadro, somado aos efeitos colaterais. Vários estudos comprovaram a eficácia dos inibidores tópicos de calcineurina no controle da dermatite seborreica. Meshkinpour et al.²⁸ apresentaram os resultados de estudo aberto com tacrolimo 0,1% em 18 indivíduos com dermatite seborreica, 11 dos quais apresentando clareamento total em 2 semanas de tratamento e, após 4 semanas, todos com algum grau de melhora. Braza et al.²⁹ utilizaram tacrolimo pomada em portadores de dermatite seborreica por 6 semanas, com 84% dos pacientes apresentando bom resultado. Kim et al.,³⁰ em 2015, avaliaram a eficácia de tacrolimo 0,1% por 4 semanas nas lesões faciais de dermatite seborreica. Os autores concluíram que o tratamento foi eficaz e seguro. O uso do tacrolimo tópico na dermatite seborreica foi comparado com ciclopirox olamina no controle de longo prazo da dermatite seborreica grave. Os resultados demonstraram que tacrolimo foi superior à ciclopirox olamina.³¹ Em revisão sistemática sobre tratamento da dermatite seborreica facial, Gupta e Versteeg classificaram, dentre outras drogas, tacrolimo pomada com nível de evidência A1.³²

Líquen plano

Esta dermatose pode afetar tanto a pele ceratinizada como as mucosas oral e genital. As lesões orais e genitais frequentemente são muito difíceis de tratar, causando grande desconforto e morbidade aos pacientes. Vários estudos abertos e relatos de casos foram realizados com tacrolimo pomada nas lesões mucosas do líquen plano. Kaliakatsou et al.³³ apresentaram 19 pacientes com **líquen plano oral** tratados com tacrolimo pomada 0,1%, com melhora já na primeira semana de tratamento e diminuição da ulceração em 73% em 8 semanas. Lotery e Galask³⁴ obtiveram ótimos resultados em três mulheres com **líquen erosivo vulvar e vaginal** usando tacrolimo pomada 0,1%. Outros relatos mostraram sucesso em pacientes que haviam utilizado corticoides sem sucesso e melhoraram com tacrolimo pomada. Chamani et al.³⁵ realizaram revisão sistemática sobre tacrolimo pomada e clobetasol para o tratamento de líquen em mucosas, avaliando 15 artigos que compararam com placebo. A *odds ratio* para clobetasol foi de 1,19 e para tacrolimo 8,00, confirmado-se como uma alternativa útil para pacientes com líquen em mucosas. Morrison et al.³⁶ monitoraram os níveis séricos de tacrolimo durante seus estudos e acharam níveis terapêuticos ($> 3 \text{ ng/L}$),

Tanto a dermatite irritativa como a alérgica de contato são responsivas aos corticoides tópicos, o que não surpreendeu a boa resposta também com tacrolimo pomada. A eficácia ficou demonstrada, por exemplo, em estudo de dermatite de contato induzida por níquel, com 80% de melhora.

mas nenhum $> 11 \text{ ng/L}$ e nenhum evento adverso ocorreu com estes níveis séricos, o que mostrou a segurança do tacrolimo pomada em pacientes com lesões mucosas.

No **líquen plano cutâneo**, Özkur et al.³⁷ compararam 27 pacientes usando clobetasol com 23 aplicando tacrolimo pomada 0,1%. Ambos os tratamentos foram eficazes, mas houve superioridade do clobetasol. No entanto, os autores salientaram que tacrolimo deveria ser preferido antes dos corticoides tópicos em áreas como face, pescoço e regiões intertriginosas do corpo, que são sensíveis aos efeitos colaterais dos corticoides tópicos.

Vitílico

Doença crônica, idiopática, despigmentante da pele. Em face da patogênese hipotetizada autoimune, há lógica para a utilização de tacrolimo pomada. Estudo comparativo mostrou eficácia comparada ao clobetasol, mas com menos efeitos colaterais.³⁸ Em uma série de 15 casos, tacrolimo pomada 0,1% aplicado duas vezes ao dia em pacientes com vitílico por 45 dias mostrou repigmentação parcial em 13 pacientes, sendo que três obtiveram mais de 75% de melhora.³⁹ Outras séries de casos mostraram boa repigmentação, principalmente em vitílico localizado.^{40,41} A região da face parece ser mais responsável ao tratamento.⁴¹

Outras dermatoses

Há diversos relatos isolados do uso de tacrolimo pomada em outras dermatoses, com resultados variados. As principais são **pioderma gangrenoso**,⁴² **lúpus eritematoso**,^{43,44} **dermatomiosite**,⁴⁴ **pênfigo vulgar**,⁵ **penfigoide bolhoso**⁵ etc. Nestas doenças, por serem sistêmicas, consideramos que o tacrolimo pomada pode ser útil como tratamento adjuvante.

Conclusão

Tacrolimo pomada é droga consagrada para tratamento da dermatite atópica, sendo opção ao corticoide tópico. Em função de seu mecanismo de ação e perfil de segurança, tacrolimo pomada pode ser usado com eficácia em várias outras dermatoses inflamatórias.

Referências bibliográficas

1. Sulzberger MB. In: MacKenna RMB (ed.). Modern trends in dermatology. London: Butterworth, 1954. (Second Series.)
2. Pires MC, Cestari S. In: Dermatite atópica. Rio de Janeiro: Diaphanic, 2005. p. 1-161.
3. Stacey SK, McEleney M. topical corticosteroids: choice and application. Am Fam Physician. 2021 Mar 15;103(6):337-343.
4. Stütz A. Immunosuppressive macrolides. Transplant Proc. 1992 Aug;24(4 Suppl 2):22-5.
5. Carroll CL, Fleischer Jr AB. Tacrolimus ointment: the treatment of atopic dermatitis and other inflammatory cutaneous disease. Expert Opin Pharmacother. 2004;5(10):2127-37.
6. Yin Z, Xu J, Luo D. Efficacy and tolerance of tacrolimus and pimecrolimus for atopic dermatitis: a meta-analysis. J Biomed Res. 2011;25(6): 385-91.
7. Venkataraman R, Swaminathan A, Prasad T et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin Pharmacokinet. 1995;29(6):404-30.
8. Yu M, Liu M, Zhang W et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. Curr Drug Metab. 2018;19(6):513-22.
9. McCollum AD, Paik A, Eichenfield LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. Pediatric Dermatol. 2010;27(5):425-36.
10. Thaci D, Chambers C, Sidhu M et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(9):1040-6.
11. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med. 1997;337(12):816-21.
12. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol. 1998;102(4 Pt 1):637-44.
13. Cury Martins J, Martins C, Aoki V et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD009864.
14. Chia BKY, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. Dermatitis. 2015;26(3):122-32.
15. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):992-1002.
16. Doss N, Kamoun M-R, Dubertret L et al. Efficacy of tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0.005% ointment. Pediatric Allergy Immunol. 2010;21(2 Pt 1):321-9.
17. Kubota Y, Yoneda K, Nakai K et al. Effect of sequential applications of topical tacrolimus and topical corticosteroids in the treatment of pediatric atopic dermatitis: an open-label pilot study. J Am Acad Dermatol. 2009;60(2):212-7.
18. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. Pediatrics. 2008;122(8):e1210-8.
19. van der Schaft, van Schaik RHN, van Zuilen AD et al. First experience with extended release tacrolimus in the treatment of adult patients with severe, difficult to treat atopic dermatitis: clinical efficacy, safety and dose finding. J Dermatol Sci. 2016;81(1):66-8.
20. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. Arch Dermatol. 1998;134(9):1101-2.
21. Carroll CL, Clarke J, Camacho F et al. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis. Arch Dermatol. 2005;141(1):43-6.
22. Remitz A, Reitamo S, Erkko P et al. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. Br J Dermatol. 1999;141(1):103-7.
23. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. J Am Acad Dermatol. 2003;48(4):564-8.
24. Saripalli YV, Gadzia JE, Belsito DV. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3):477-82.
25. Schnopp C, Remling R, Möhrenschlager M et al. Tacrolimus ointment (FK506) and mometasone furoate in the treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observed-blinded trial. J Am Acad Dermatol. 2002;46(1):73-7.
26. Thelmo MC, Lang W, Brooke E et al. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/or foot eczema. J Dermatol Treat. 2003;14(3):136-40.
27. Uetsu N, Okamoto H, Fujii K et al. Treatment of actinic chronic dermatitis with tacrolimus ointment. J Am Acad Dermatol. 2002;47(6):881-4.
28. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1):145-7.
29. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL et al. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. Br J Dermatol. 2003;148(6):1242-4.
30. Kim HO, Yang YS, Ko HC et al. Maintenance therapy of facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. Ann Dermatol. 2015;27(5):523-30.
31. Joly P, Tejedor I, Tetart F et al. Tacrolimus 0.1% versus ciclopiroxolamine 1% for maintenance therapy in patients with severe facial seborrheic dermatitis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. J Am Acad Dermatol. 2021;84(5):1278-84.
32. Gupta AK, Versteeg SG. Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):193-213.
33. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD et al. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol. 2002;46(1):35-41.
34. Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. Obstet Gynecol. 2003;101(5 Pt 2):1121-5.
35. Chamani G, Rad M, Reza Zarei M et al. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2015;54(9):996-1004.
36. Morrison L, Kratochvil 3rd FJ, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. J Am Acad Dermatol. 2002;47(4):617-20.
37. Özkur E, Aksu EK, Gürei MS et al. Comparison of topical clobetasol propionate 0.05% and topical tacrolimus 0.1% in the treatment of cutaneous lichen planus. Postepy Dermatol Alergol. 2019 Dec;36(6):722-6.
38. Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus versus 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol. 2003;139(5):581-5.
39. Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. Cutis. 2003;71(2):158-62.
40. Travis LB, Weinberg JW, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. Arch Dermatol. 2003;139(5):571-4.
41. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2002;47(5):789-791.
42. Vidal D, Alomar A. Successful treatment of periorbital pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. Br J Dermatol. 2004;150(2):387-8.
43. Walker SL, Kirby B, Chalmers RJG. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2002;147(2):405-6.
44. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T et al. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. Eur J Dermatol. 2002;12(1):50-2.

hydraporin AI

**DUPLA HIDRATAÇÃO
PARA PELES EXTRASSECAS
E SENSÍVEIS**

© 2022 Desenvolvido por EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA | vendascorporativas@grupogen.com.br

CORPO E ROSTO

MELHORA DA HIDRATAÇÃO

Alta hidratação e não pegajoso³

Melhora rápida do ardor da pele¹

LIMPEZA COM AÇÃO HIDRATANTE¹



Sem fragrância,
corantes e
parabenos³



Hipoalergênico,
não comedogênico
e não acnogênico³



Uso adulto e infantil:
aprovado em
recém-nascidos¹



Não
contém
glúten



Não
testado
em animais

REPARAÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA COM AUXÍLIO NO EQUILÍBRIO DO MICROBIOMA^{1,2}



Referências bibliográficas: 1. Data on file. 2. Krutmann, J. Pre - and probiotics for human skin. Journal of Dermatological Science. 2009;541-5. 3. Rotulagem do Produto.

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 97 99 900 LIGAÇÃO GRATUITA

WWW.MANTECORPSKINCARE.COM.BR

Material de uso exclusivo do representante Mantecorp Skincare
COD4694 (05/2020)

 **Mantecorp**
Skincare