O USO DE TACROLIMO TÓPICO NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

Fabiana Deng Siu[1], Gustavo Amaral Silva[2], Luciana Lopes Guimarães[3], Valter Garcia Santos[3]

[1] Bacharel em Farmácia pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA).
[2] Graduando em Farmácia pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA).
[3] Docentes da Universidade Santa Cecília (UNISANTA).

UNISANTA, Universidade Santa Cecília – Rua Oswaldo Cruz, 277, Boqueirão, Santos - SP, CEP:11045-907.

Resumo

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica que normalmente começa na infância e pode melhorar até a adolescência ou persistir até a vida adulta. É caracterizada por pele seca, coceira e lesões avermelhadas. Alguns fatores como estresse, mudanças climáticas, baixa umidade, alérgenos podem desencadear e/ou agravar a doença. A doença não tem cura, mas pode ser controlada com tratamento adequado. O tratamento da doença consiste em prevenir a irritação da pele, o uso de emolientes após o banho e aplicações frequentes para restauração da barreira cutânea e medicamentos tópicos para aliviar os sintomas de coceira e melhorar a inflamação das lesões. O objetivo deste estudo é avaliar a segurança e a eficácia do uso de inibidores de calcineurina para que seja uma alternativa do tratamento convencional com corticosteroides para DA. Foram pesquisados os artigos científicos disponíveis gratuitamente na íntegra nas seguintes bases: PubMed®, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e livros especializados. Foram feitos recortes de publicações dos últimos dez anos (2013-2023), nas línguas inglesa e portuguesa, com os seguintes descritores: tacrolimo e dermatite atópica. Entre os medicamentos tópicos, os corticosteroides são a primeira linha de tratamento sendo bem efetivos no uso em curto prazo pois apresentam efeitos adversos como atrofia da pele com o uso crônico. Os inibidores tópicos de calcineurina disponíveis são o pimecrolimo e o tacrolimo, sendo o tacrolimo avaliado com melhor eficácia, mas ambos são bem tolerados para o controle do processo inflamatório sem apresentação de efeitos adversos graves no uso a longo prazo, podendo ser utilizado como terapia de manutenção, aumentando o tempo entre uma crise e outra.

Palavras-chave: dermatite atópica; inibidores de calcineurina; tacrolimo; pimecrolimo; tratamento.

THE USE OF TOPICAL TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease that usually begins in childhood and may improve into adolescence or persist into adulthood. It is characterized by dry skin, itchying and reddened lesions. Some factors such as stress, climate changes, low humidity, allergens can trigger and/or aggravate the disease. The disease has no cure, but it can be controlled with appropriate treatment. The treatment of the disease consists of preventing skin irritation, using emollients after bathing and frequent applications to restore the skin barrier, as well as topical medications to relieve itching symptoms and improve the inflammation of the lesions. The

objective of this study is to evaluate the safety and efficacy of using calcineurin inhibitors as an alternative to conventional treatment with corticosteroids for AD. Scientific articles available free of charge in the following databases were searched: PubMed®, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar and specialized books. Clippings of publications from the last ten years (2013-2023) were made, in English and Portuguese, with the following descriptors: tacrolimus and atopic dermatitis. Among topical drugs, corticosteroids are the first line of treatment and are very effective in short-term use because they have adverse effects such as skin atrophy with chronic use. The topical calcineurin inhibitors available are pimecrolimus and tacrolimus, with tacrolimus being evaluated as more effective, but both are well tolerated for controlling the inflammatory process without significant long therm adverse effects, making them suitable for maintenance therapy, increasing the time between one crisis and another.

Keywords: atopic dermatitis; calcineurin inhibitors; tacrolimus; pimecrolimus; treatment.

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele que leva ao aparecimento de lesões e coceira persistente. Afeta principalmente as áreas de dobra do corpo como braços, joelhos e pescoço.[1,2]

A doença se desenvolve principalmente na infância e o tratamento inicial é importante para prevenção de sintomas graves, melhorando a qualidade de vida do paciente.[3]

O propósito do tratamento da DA é controlar a doença reduzindo a inflamação da pele, a coceira e prevenção das crises recorrentes. Devido a pele seca, a utilização de emolientes é a base do tratamento para melhorar a barreira cutânea.[2,3]

O tratamento também envolve o uso de medicamentos tópicos, sendo a primeira linha de tratamento os corticosteroides, que são potentes e bem efetivos para o alívio das crises, mas o seu uso deve ser restrito, pois a longo prazo causa efeitos adversos como atrofia da pele. Outros medicamentos tópicos que não contêm corticosteroides são os inibidores de calcineurina, que são efetivos e bem tolerados sem manifestação de efeitos adversos no uso a longo prazo.[4,5]

O objetivo deste estudo é avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos adversos do uso de inibidores tópicos de calcineurina a longo prazo, trazendo uma alternativa de tratamento para DA.

2. METODOLOGIA

A metodologia utilizada no presente trabalho consistiu em uma revisão de literatura, analisando a eficácia, segurança e efeitos adversos do uso dos inibidores de calcineurina tópicos no tratamento da DA, principalmente a longo prazo.

Foram pesquisados os artigos científicos disponíveis gratuitamente na íntegra nas seguintes bases: PubMed®, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e livros especializados. Foram feitos recortes de publicações dos últimos dez anos (2013-2023), nas línguas inglesa e portuguesa, com os seguintes descritores: tacrolimo e dermatite atópica.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Dermatite atópica

A DA é uma das doenças de pele mais frequentes, geralmente tem início na infância e a tendência é melhorar antes da adolescência, mas pode ocorrer na vida adulta. A DA é caracterizada por coceira intensa, lesões avermelhadas e com tendência a ter pele seca. Ela pode se agravar pela infecção, estresse psicológico, alterações climáticas, baixa umidade, lavagem excessiva, por irritantes e alérgenos.[6,7,8]

A fisiopatologia da DA envolve diversos fatores como genéticos, imunológicos e ambientais que afetam a epiderme. A epiderme funciona como uma barreira física e controla a permeabilidade, trazendo proteção contra agentes causadores. Na DA, ocorre a disfunção da barreira cutânea aumentando a permeabilidade de fatores externos, resultando no desenvolvimento das lesões. A filagrina é uma proteína essencial responsável pela formação e restauração da epiderme. A falta dessa proteína compromete a barreira cutânea permitindo a entrada de alérgenos e bactérias na pele.[6,9,10]

O diagnóstico não exige exame laboratorial, os pacientes são diagnosticados e tratados pelos sinais e sintomas apresentados, e a gravidade da doença é classificada de acordo com a intensidade das lesões e a área corporal afetada. No primeiro ano de vida afeta a face e couro cabeludo, em crianças mais velhas e adultos atinge principalmente as áreas flexoras do corpo como pescoço, braços, mãos e joelhos.[6,9]

Os sinais e sintomas apresentados pelo paciente são ocasionados pela relação das células da pele (queratinócitos e células de Langerhans) com as células do sistema imunológico (mastócitos, linfócitos e eosinófilos). Quando a barreira epidérmica é interrompida, as células de Langerhans são ativadas, estimulando os linfócitos T a produzir citocinas, induzindo a coceira e aumentando o processo inflamatório.[5,9]

A coceira frequente pode levar à destruição dos melanócitos, tornando a área hipopigmentada, mas desaparece com o tempo. Alguns fatores como calor intenso, frio intenso, ar seco e até o estresse emocional podem levar ao desenvolvimento da inflamação. O banho quente alivia temporariamente, porém é inevitável a progressão posterior devido ao ressecamento produzido pela lavagem e secagem repetidas.[7]

A pele seca é muito comum em pacientes com DA, pode ser hereditário ou surgir em qualquer idade. A pele seca é sensível, pruriginosa e facilmente irritada por estímulos externos. O ressecamento piora no inverno devido à baixa umidade, deixando a pele rachada e fissurada.[7]

Os pacientes afetados pela DA possuem maior chance de desenvolver outras doenças atópicas no decorrer da vida, seguindo com alergias alimentares e doenças respiratórias, como asma e rinite alérgica.[11]

3.2. Tratamento

A doença não tem cura, mas pode ser controlada evitando fatores irritantes e desencadeantes, como produtos de limpeza domésticos e vestimentas sintéticas. Os cuidados no tratamento da DA envolvem banhos curtos diários com água morna a fria e uso de sabonetes neutros, sem usar buchas de banho, e aplicação imediata de emolientes após o banho. Os emolientes devem ser sem fragrância, e a aplicação, frequente, pois, a hidratação ajuda a prevenir e controlar a doença, restaurando a barreira cutânea, evitando a perda de água

transepidérmica e diminuindo a necessidade de uso de medicamentos tópicos. Os emolientes recomendados são os de alto teor de lipídios e baixo teor de água, pela capacidade de retenção da umidade da pele.[6,8,12]

Em situações de surtos da DA, os corticosteroides tópicos são os tratamentos de primeira escolha pela sua eficácia na resposta imune inflamatória. Existem diversas dosagens, de leve a superpotente, e apresentados em diferentes veículos como creme ou pomada. Na DA leve, são utilizados corticosteroides tópicos de baixa a média potência conforme necessidade. Na DA moderada a grave, os corticosteroides tópicos de média potência devem ser usados regularmente. Os corticosteroides tópicos devem ser aplicados até a melhora das lesões, pois o uso prolongado leva a efeitos adversos como atrofia da pele, estrias e alteração de pigmentação.[11,13,14]

Outros medicamentos tópicos que não envolvem corticosteroides são os inibidores tópicos de calcineurina utilizados para o tratamento da DA moderada a grave. Os inibidores tópicos de calcineurina podem ser utilizados em conjunto com os corticosteroides tópicos e para terapia de manutenção.[6]

3.3. Corticosteroides tópicos

Os corticosteroides tópicos são os medicamentos mais frequentemente prescritos pois são uma potente ferramenta para tratar a doença cutânea e eficazes na redução dos sintomas de inflamação, mas não curam a causa da doença.[7,15]

Os corticosteroides penetram nas membranas celulares e acoplam aos receptores no citoplasma. O complexo de receptor-corticoide interage com o DNA (ácido desoxirribonucleico) e resulta em RNA (ácido ribonucleico), modificando a síntese de proteínas. Essas proteínas são responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios e de imunossupressão dos corticoides.[16]

A penetração do corticoide varia de acordo com o local da pele; por exemplo, a penetração nas pálpebras é maior do que nas palmas das mãos e solas dos pés. As áreas do corpo onde a pele é mais fina têm penetração maior do fármaco, assim como o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais, do que outras áreas onde a pele é mais grossa.[15]

O efeito adverso mais comum do uso prolongado de corticoides é a atrofia cutânea que se desenvolve a partir do efeito antiproliferativo direto em fibroblastos, com inibição da síntese de colágeno, resultando na perda de suporte da pele. A hipopigmentação também é um efeito colateral comum, mas o pigmento geralmente retorna após a descontinuação da terapia.[15]

3.4. Inibidores tópicos de calcineurina

Os inibidores tópicos de calcineurina são imunomoduladores não esteroides que atuam nos linfócitos T, inibindo a liberação de citocinas inflamatórias. Os fármacos disponíveis são pimecrolimo e tacrolimo.[17]

Quando as moléculas dos inibidores de calcineurina penetram no citoplasma dos linfócitos, ligam-se às imunofilinas, cálcio e calmodulina, inibindo a atividade da fosfatase da calcineurina. Isso impede a desfosforilação do fator nuclear do linfócito T ativado (NFAT), inibindo a ativação dos linfócitos T; portanto, não ocorre a síntese e liberação de diversas

citocinas (Figura 1). O bloqueio da síntese dessas citocinas é o que reduz o processo inflamatório da DA. Diferentemente dos corticosteroides tópicos, os inibidores de calcineurina não atuam nas células de Langerhans e não diminuem a quantidade de linfócitos T na pele saudável.[14,18]

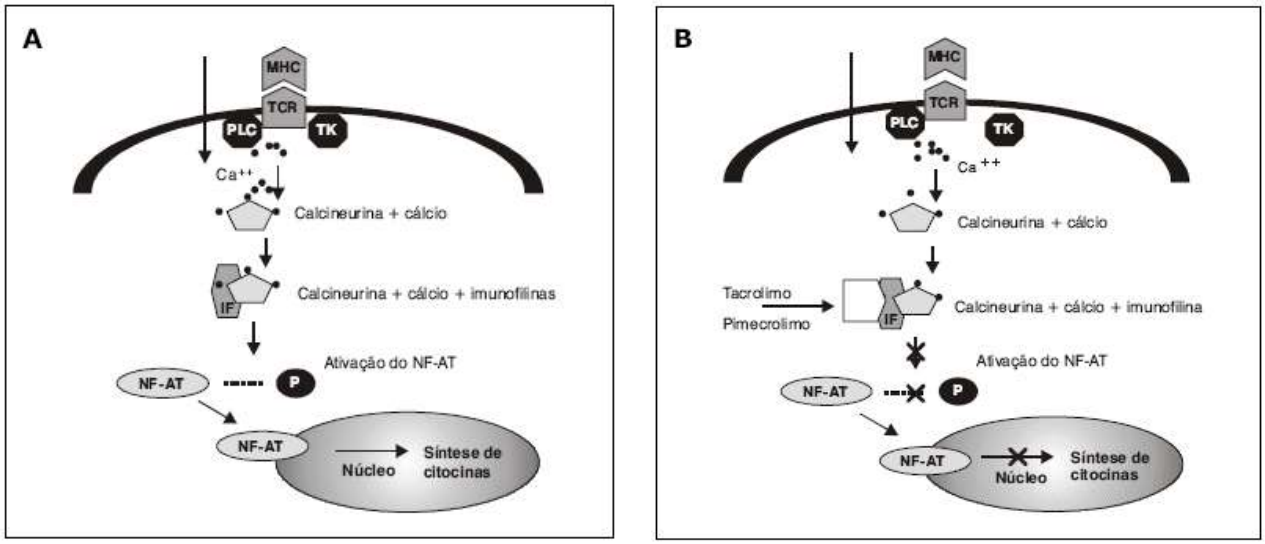


Figura 1. A) Ação do fator de transcrição NF-AT via calcineurina. B) Ação dos inibidores de calcineurina. IF = imunofilina; NF-AT = fator de transcrição; P = fósforo; PLC = fosfolipase C; TK = tirosina quinase.
FONTE: *Adaptado de* Castro APBM.[5]

O pimecrolimo (Figura 2) foi descoberto em 1980, é um macrolídeo derivado da ascomicina, substância monolactâmica produzida pela fermentação do fungo *Streptomyces hygroscopicus*. É apresentado na forma de creme a 1% para pacientes a partir de 3 meses com lesões leves.[17,19]

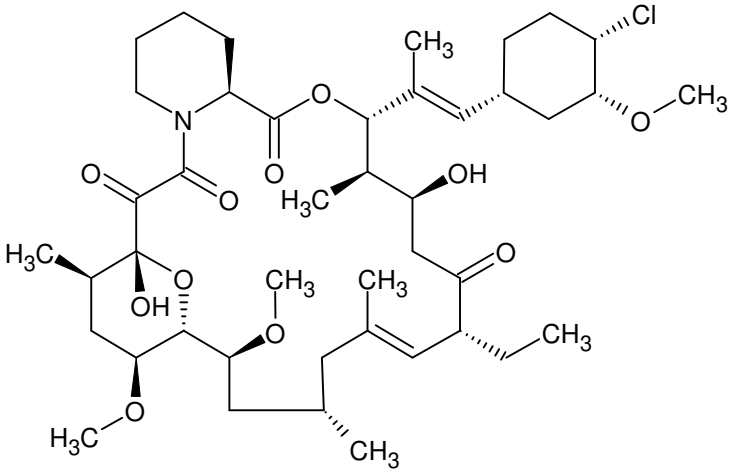


Figura 2. Fórmula estrutural do pimecrolimo.
FONTE: *Adaptado de* ChemSpider Search and share chemistry. Pimecrolimus.[20]

O tacrolimo (Figura 3) foi descoberto no Japão em 1987, é um macrolídeo produzido pela bactéria *Streptomyces tsukubaensis.* Está disponível na forma de pomada nas concentrações 0,03%, a partir de 2 anos, e 0,1%, a partir de 16 anos. Indicado para pacientes com lesões moderadas a graves.[17,14]

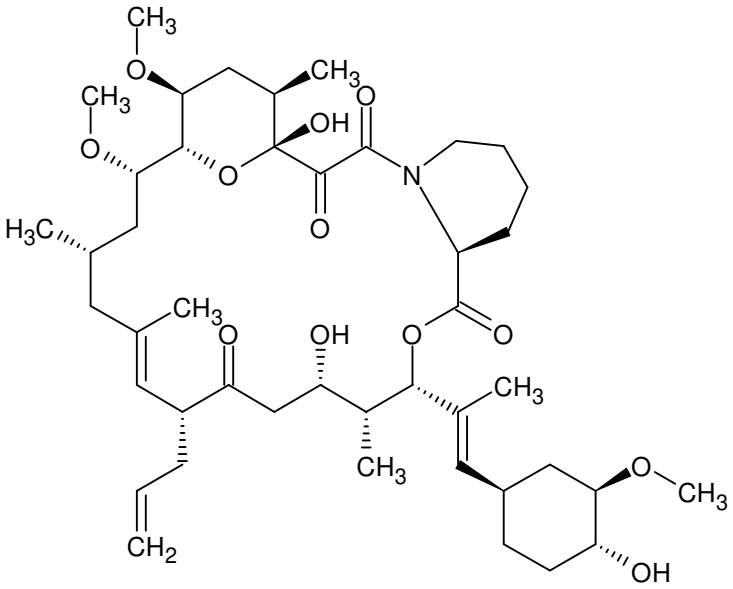


Figura 3. Fórmula estrutural do tacrolimo.
FONTE: *Adaptado de* ChemSpider Search and share chemistry. Tacrolimus.[21]

A eficácia desses medicamentos é determinada por parâmetros como redução da coceira, redução da área corporal afetada, impressão clínica e do paciente. Na DA são utilizados métodos que avaliam a área afetada e a intensidade das lesões, sendo os mais comuns EASI (*eczema and severity index*) e SCORAD (*severity scoring of atopic dermatites*).[17]

Os medicamentos trouxeram eficácia no controle das lesões da DA quando foram comparados a placebo com o mesmo veículo. Estudos avaliaram a eficácia do pimecrolimo em adultos, crianças e lactentes. Os resultados foram superiores ao grupo de controle que fazia uso apenas do veículo quando o pimecrolimo 1% foi aplicado duas vezes ao dia. Alguns estudos avaliaram a redução da área afetada, escores de gravidade e necessidade de retomar aos corticosteroides tópicos. Foi determinada a eficácia do pimecrolimo em crianças de 2 a 17 anos. Estudos duplo-cegos, placebos-controlados, fizeram uso inicial de 6 semanas. Em seguida, utilizaram o mesmo por mais 20 semanas para avaliar os resultados. A grande maioria dos pacientes com DA leve e moderada relataram redução do prurido e intensidade das lesões e, a longo prazo, redução das crises.[5]

Para determinar a eficácia do tacrolimo foram feitos estudos em pacientes adultos e crianças de 2 a 15 anos, por 12 semanas, aplicando o medicamento duas vezes ao dia. Os resultados avaliados também foram superiores quando comparados ao veículo. Também foram feitos estudos utilizando tacrolimo por 6 meses a 2 anos, trazendo resultados positivos e sem perda de eficácia com o tempo de uso. Em geral, o tratamento com tacrolimo tópico é melhor e mais rápida em áreas de pele fina.[5,15]

Estudos compararam eficácia da pomada de tacrolimo e pimecrolimo em creme em adultos e crianças e relataram tacrolimo com melhor eficácia além de início de ação mais rápido.[3,17]

O tacrolimo apresenta como principal efeito adverso a sensação de queimação na pele no local de aplicação. Foram relatados com maior frequência no início do tratamento, mas melhora na primeira semana de uso. Considera-se que essa irritação local devido ao uso de tacrolimo está associada à ativação de nociceptores TRPV1 distribuídos por terminais de neurônios sensoriais e que a redução da irritação da pele apresenta uma base fisiológica, pois as reaplicações revelaram dessensibilizar a ativação neuronal sensorial subsequente e consequentemente inibindo a irritação.[3]

Não foi observado atrofia cutânea com o uso de tacrolimo como ocorre com o uso prolongado de corticosteroides. Foi relatado que o tacrolimo diminui a colonização estafilocócica das lesões da DA devido à redução inflamatória da pele e melhora da função da barreira cutânea.[3,18]

De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), há um possível risco de desenvolvimento de câncer de pele relacionado ao uso de inibidores de calcineurina. Foram realizados estudos em animais de diferentes espécies e doses maiores do que as usadas por pacientes e houve um aumento do risco de câncer com a elevação da dose e tempo de uso. Sendo assim, a FDA anunciou a necessidade de incluir esse possível risco de câncer na bula destes medicamentos, Elidel (pimecrolimo) e Protopic (tacrolimo). Em janeiro de 2006, a FDA aprovou a bula atualizada desses medicamentos com um aviso sobre o possível risco de câncer e um Guia de Médico a ser distribuído, garantindo que os pacientes que fazem uso desses medicamentos estejam cientes dos possíveis efeitos adversos. A FDA também recomendou esses medicamentos como segunda linha de tratamento e o uso em crianças a partir de 2 anos.[17,22]

O risco de câncer de pele com o uso de inibidores de calcineurina não é comprovado. O possível risco apresentado se deve ao fato de os inibidores de calcineurina afetarem os queratinócitos da pele, reduzindo sua apoptose. Os estudos não possuem números de pacientes suficientes nem período longo de exposição aos inibidores de calcineurina.[17]

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores tópicos de calcineurina diminuem as lesões e o tempo de aparecimento de novas crises e são uma alternativa aos pacientes que convivem com DA e que não apresentam uma boa resposta aos corticoides ou que buscam tratamentos que não envolvem corticoides.

Além disso, o pimecrolimo e o tacrolimo mostraram-se tão eficazes quanto os corticosteroides e seguros devido à baixa absorção sistêmica, podendo ser utilizado em regiões mais sensíveis da pele. O efeito adverso mais comum é a sensação de queimação no local aplicado, mas melhora dentro de poucos dias. Entre os dois inibidores de calcineurina tópicos disponíveis, o tacrolimo mostrou-se mais efetivo do que o pimecrolimo para o tratamento da DA moderada a grave, podendo ser utilizado como terapia de manutenção, sem a necessidade do uso contínuo de corticoides tópicos.

5. REFERÊNCIAS

1. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130. PMID:

33923629; PMCID: PMC8074061 Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4130

2. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011 Nov 10;7 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S4. PMID: 22166055; PMCID: PMC3245437. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245437/

3. Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. J Dermatol. 2018 Aug;45(8):936-942. doi: 10.1111/1346-8138.14501. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29927498; PMCID: PMC6099320. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927498/

4. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 1;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. PMID: 26132597; PMCID: PMC6461158. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132597/

5. Castro APBM. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2006Nov;82(5):S166–72 [Acesso em 21/05/2023]. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000700006

6. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2020 May 15;101(10):590-598. PMID: 32412211. Disponível em: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0515/p590.html

7. Habif TP. Dermatologia Clínica: guia colorido para diagnóstico e tratamento. 4ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. Português.

8. Reeves JRT, Maibach H. Dermatologia Clínica Ilustrada: Abordagem Regional. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1980. Português.

9. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc. 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202. PMID: 30819278; PMCID: PMC6399565. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399565/

10. Guilherme, A. Q., Carvalho, B. C., Diniz, B. P., Bianco, B. F., de Andrade, T. G., & Araújo, L. A. Abordagem da dermatite atópica na infância pelo Médico de Família e Comunidade. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2014; *9*(31), 159-168. Disponível.em: https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/846

11. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):91-101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474543; PMCID: PMC7395647. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474543/

12. Genelhu, L. F. O., & Brandão, B. J. F. Dermatite Atópica grave em adultos: tratamento com imunossupressores. BWS Journal. 2021; 4, 1-11. Disponível em: https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/197/102

13. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Dec;34(12):2717-2744. doi: 10.1111/jdv.16892. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205485. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205485/

14. Carr, WW Inibidores Tópicos de Calcineurina para Dermatite Atópica: Revisão e Recomendações de Tratamento. Pediatr Drugs. 2013; 15 , 303–310. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23549982/

15. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Tratado de Dermatologia. Volume 2. 7ª. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. Português.

16. du Vivier A. Atlas de Dermatologia Clínica. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. Português.

17. Augusto, D. F. L., & Ribas, J. L. C. Uso de inibidores da Calcineurina no tratamento da Dermatite Atópica. *Saúde e Desenvolvimento*. 2015; *7*(4). Disponível em: https://cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/426

18. Umar BU, Rahman S, Dutta S, Islam T, Nusrat N, Chowdhury K et al. Management of topic Dermatitis: The Role of Tacrolimus. Cureus. 2022 Aug 18;14(8):e28130. doi: 10.7759/cureus.28130. PMID: 35990561; PMCID: PMC9387362. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35990561/

19. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. Postepy Dermatol Alergol. 2013 Jun;30(3):165-9. doi: 10.5114/pdia.2013.35619. Epub 2013 Jun 20. PMID: 24278069; PMCID: PMC3834721. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278069/

20. CHEMSPIDER. Pimecrolimus. Disponível em: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21111755.html

21. CHEMSPIDER. Tacrolimus. Disponível em: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.393220.html

22. Food and drug administration. FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. [Acesso em 20/082023]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-approves-updated-labeling-boxed-warning-and-medication-guide-two-eczema-drugs-elidel-and