

Eficácia da Ciclosporina no Controle da Dermatite Atópica

Efficacy of Cyclosporine in the Control of Atopic Dermatitis

Resumo

Introdução

A dermatite atópica é uma dermatopatia inflamatória, pruriginosa, crônica, de origem genética, resultante da perda da função de barreira física da pele e da hiperreatividade à alérgenos ambientais, trofoalérgenos, microbianos e a irritantes primários. Nos casos graves, tem se utilizado a ciclosporina para controle da doença.

Objetivos

Realizar um relato de caso sobre Dermatite Atópica (DA) incluindo quadro clínico, diagnóstico e tratamento com ciclosporina.

Materiais / Sujeitos e Métodos

O paciente NSS, masculino, oito anos, foi acompanhado no ambulatório de Dermatologia da BWS – Associação Pele Saudável (APS), com quadro de DA grave durante o período de seis anos.

Resultados

O paciente evoluiu com melhora significativa das lesões eczematosas e diminuição do prurido após início do tratamento com ciclosporina.

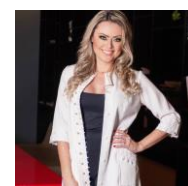
Conclusões

O paciente apresentava um quadro de DA refratária aos tratamentos convencionais e o uso da ciclosporina significou a única alternativa terapêutica eficiente no controle das lesões e diminuição do prurido. Até o mês de dezembro de 2020, o mesmo não apresentou nenhuma reação adversa e efeito colateral ao uso da medicação.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory, itchy, chronic, genetic origin dermatopathy resulting from the loss of the skin's physical barrier function and hyperreactivity to environmental allergens, trophoallergens, microbials and primary irritants. In severe cases, cyclosporine has been used to control the disease. Conduct a case report on AD including clinical picture, diagnosis and treatment with cyclosporine. This drug, if correctly indicated, is valid as a therapeutic alternative. For this study, articles from the Scielo website and official publications from the Brazilian Annals of Dermatology were used. The patient, 8 years old, was seen at the BWS clinic, complaining of erythematous pruritic lesions spread throughout his body. The patient is being followed up at the Dermatology outpatient clinic to control the manifestations of the dermatological disease. The use of cyclosporine is an efficient tool in treatment of AD. Clinical and laboratory parameters must be observed and followed so that side effects are minimized. Cyclosporine is yet another alternative in the therapeutic arsenal and can be used especially in cases that are refractory to conventional treatments.

Autora/Orientador



**Fernanda de Menezes Moraes
Macruz**

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Byron José Figueiredo Brandão

Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Dermatite Atópica. Inibidores da calcineurina. Ciclosporina. Imunossupressão.

Keywords

Atopic dermatitis. Calcineurin inhibitors. Cyclosporine. Immunosuppression.

INTRODUÇÃO

Dermatite atópica é uma doença crônica da pele que se caracteriza pelo aparecimento de erupções pruriginosas e crostosas, sendo mais comum em áreas de dobras, como região cubital e poplítea. É, também, conhecida como eczema atópico ⁽¹⁾. Trata-se de uma doença não-contagiosa que pode vir associada à asma brônquica e rinite alérgica, surgindo na infância e se tornando menos intensa na fase adulta, podendo desaparecer na maioria dos casos ⁽¹⁾.

No tratamento do paciente com DA, é mandatório afastar agentes desencadeantes e irritantes e o uso de hidratantes é parte crucial no controle da doença ⁽¹⁾.

Nos últimos anos, o conhecimento sobre a etiopatogenia da dermatite atópica (DA) cresceu consideravelmente. Iniciando-se pela identificação dos principais agentes desencadeantes envolvidos na expressão clínica da doença. A integridade da barreira cutânea representa um dos pontos fundamentais para a manutenção da homeostase e defesa natural da pele ⁽²⁾.

Nas formas mais leves a moderadas, o uso de agentes anti-inflamatórios tópicos além dos hidratantes, tem papel significativo no controle de surtos ⁽²⁾.

Num segundo momento, em casos de DA grave ou refratária aos procedimentos habituais, os agentes imunossupressores sistêmicos também têm sido considerados ⁽²⁾.

E, por último, a utilização de imunobiológicos, também são apresentados à luz das evidências científicas e clínicas atuais para casos de difícil controle ⁽²⁾.

A DA está no grupo de reações de hipersensibilidade predominantemente do tipo imediato (Tipo I de Gell e Coombs). O paciente com DA apresenta hiperreatividade cutânea que o leva a reagir anormalmente a vários estímulos, produzindo prurido significativo e liquenificação precoce, constituindo o quadro clássico da doença ⁽³⁾.

Sobre essa pele, poderão atuar vários fatores adjuvantes e desencadeantes, como traumas, irritantes primários, alterações de temperatura, infecções, suor, calor, alérgenos, estresse e fatores emocionais⁽⁴⁾.

Há estudos que demonstram a eficácia de UVB narrowband na DA infantil, mas há falta de ensaios clínicos na literatura que determinem a duração da remissão⁽⁵⁾. No presente caso, essa terapia não foi considerada por falta de disponibilidade do paciente.

Este relato de caso teve por objetivo demonstrar que o uso da ciclosporina constitui alternativa terapêutica poderosa no tratamento da DA e reparo da barreira cutânea. Parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser sempre observados e seguidos de perto, para que os efeitos colaterais do uso dessa droga possam ser minimizados. A ciclosporina é mais uma opção de tratamento, podendo ser utilizada especialmente em casos refratários aos tratamentos mais conhecidos e como droga de resgate⁽⁶⁾.

RELATO DO CASO

N.S.S., 8 anos, 40 quilos, sexo masculino, acompanhado da mãe, residente da cidade de São Paulo— São Paulo, Brasil, fototipo V, faz acompanhamento por Dermatite Atópica no ambulatório de dermatologia da BWS há 6 anos.

Mãe refere que o paciente abriu o quadro de lesões por todo o corpo aos 3 anos de idade. Com quatro ou cinco anos, a clínica piorou consideravelmente, tendo o paciente iniciado atendimento dermatológico na instituição nesta época.

Ao longo dos anos, fez uso de diversos esquemas terapêutico que incluíram:

- Uso diário de Tarfic 0,03 % duas vezes ao dia nas lesões da face;
- Bepantol várias vezes ao dia intercalando com o uso do Tarfic;
- Topison 1 x ao dia nas lesões agudizadas do corpo;
- Cetaphil creme hidratante;
- Amitriptilina 25 mg à noite;
- Banho morno de 5 minutos 1 x ao dia; e
- Uso de Pijama de Algodão para alívio do quadro;

- Foi orientado ao paciente o uso de pijama úmido, porém o mesmo não aderiu.
- Nos último ano de acompanhamento (leia-se 2020), o paciente usou durante oito meses a Ciclosporina como droga de resgate.

Paciente nega antecedente familiar de atopia.

A primeira linha de tratamento proposto para este paciente foi o uso de hidratantes para repor a integridade da barreira cutânea, porém a monoterapia não foi suficiente para controle dos sintomas da doença.

Por fim, paciente que já apresentava melhora significativa considerando seu quadro clínico acompanhado no ambulatório por seis anos, permanece em acompanhamento ambulatorial até a presente data. Em sua última consulta, o esquema terapêutico foi otimizado da seguinte forma:

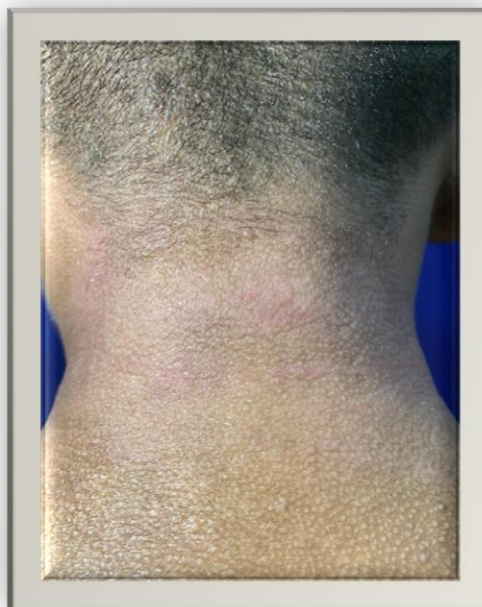
- Metotrexato 2,5 mg (dois comprimidos pela manhã, dois comprimidos à noite – aos sábados);
- Ácido Fólico 2mg (um comprimido ao dia – todos os dias com exceção dos sábados) ;
- Manutenção do Cetaphil Creme e Dove líquido original;
- Doxepina Xarope Simples Manipulado 20 mg – 5 ml à noite;
- Hidratante Manipulado com Glicerina 10%, Furoato de Mometasona 0,1% e Óleo de Borragem 10% (intercalando uso com o Cetaphil);
- Hixizine;
- Acompanhamento laboratorial: hemograma completo, função hepática, IgE sérica, 25-OH-Vit D, RX de tórax;
- Suspensão da Ciclosporina – após oito meses de uso.

Figura 1 – Região frontal da face apresentando eczema atópico, xerose cutânea e ceratose de padrão folicular.



Fonte: original da autora.

Figura 2 – Lesões características de Dermatite Atópica Grave em região cervical posterior após oito meses de uso da ciclosporina.



Fonte: original da autora.

Figura 3 – Ceratose folicular e placa liquenificada com bordas irregulares e limites precisos em região do cotovelo e membro superior esquerdo após oito meses de uso da ciclosporina.



Fonte: original da autora.

Figura 4 – Xerose cutânea e placa liquenificada com bordas irregulares e limites precisos em região de dorso de mãos bilateralmente.



Fonte: original da autora.

A inflamação crônica da pele, caso do paciente em questão, possui vários fatores desencadeantes e capazes de acentuar os defeitos na barreira da pele resultando em erupções recorrentes e prurido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o paciente N.S.S., a equipe utilizou o protocolo-base do tratamento da DA que consiste na restauração da barreira cutânea, terapia anti-inflamatória, controle do prurido e controle de fatores desencadeantes. A terapia anti-inflamatória tópica pode ser indicada das formas leves a graves, já a terapia anti-inflamatória sistêmica é indicada em casos graves e refratários ⁽²⁾.

O tratamento básico inicial do indivíduo deste relato foi o uso de hidratantes para repor a integridade da barreira cutânea que são a primeira linha de tratamento para todas as formas da doença, conforme consagrado pela literatura médica ⁽⁶⁾.

Os hidratantes são compostos de emolientes, umectantes e possuem substâncias oclusivas. Os emolientes preenchem os espaços entre os corneócitos da pele; os umectantes aumentam a hidratação da camada córnea, preservando a estrutura; e as substâncias oclusivas formam um filme hidrofóbico sobre a epiderme que retarda a evaporação da água e a penetração de agentes irritantes, como alérgenos e toxinas ⁽⁶⁾.

A escolha do hidratante no paciente em questão foi individualizada, considerando sua idade, sua condição financeira e adesão ao tratamento ⁽²⁾.

À priori foi considerada, também, a fototerapia que segundo a literatura, é indicada para o controle da dermatite atópica mediante seus mecanismos anti-inflamatórios e imunossupressores. Através desta terapêutica, ocorre a inibição das citocinas produzidas pelos linfócitos T, que medeiam a resposta imunológica para o desenvolvimento das lesões eczematosas ⁽⁷⁾.

Devido inviabilidade financeira de locomoção três vezes por semana até o local do ambulatório para realização de fototerapia, foi solicitado, pela mãe do paciente, o serviço do ATENDE –Transporte Gratuito da Prefeitura do Município de São Paulo da Unidade Básica de Saúde até a Instituição BWS – ainda no aguardo do feedback do serviço público.

É preconizado pelos guidelines de DA que nas crises seja realizado para o controle da doença, o uso de corticosteróides tópicos e dos inibidores da calcineurina.

Eles são agentes anti-inflamatórios que atuam nas células dendríticas, monócitos, macrófagos e linfócitos T e impedem a síntese de interleucinas (IL). Os corticosteróides controlam o prurido e as lesões eczematosas, mas podem apresentar efeitos colaterais, se usados por longos períodos ou em regiões de pele mais fina como rosto ou pescoço. A equipe médica prescreveu o uso dos mesmos nos períodos de crise ⁽⁷⁾.

A calcineurina é uma proteína citoplasmática presente em diversas células, incluindo linfócitos e células dendríticas, e após sua ativação atua como um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α . Estão disponíveis para uso tópico dois inibidores de calcineurina: o pimecrolimo e o tacrolimo – no caso em questão o paciente fez uso do Tarfic (tracolimo) ⁽⁷⁾.

O Prurido crônico é definido como a persistência deste sintoma por mais de seis semanas, como é o caso do paciente sujeito deste relato. O sintoma de prurido é associado à redução da qualidade de vida. Foi demonstrado que o prurido crônico é mais debilitante que a dor, levando a alteração do sono e humor ⁽⁸⁾.

A ansiedade e depressão, também podem exacerbar o prurido. No paciente da instituição, notou-se a existência do skin picking, também chamado dermatotilexomania ou dermatilomania, trata-se de uma compulsão em tocar, coçar, arranhar, limpar ou “fuçar” irregularidades no tecido cutâneo até formar lesões que, em muitas situações, se tornam graves ⁽⁸⁾.

Apesar do tratamento tópico com o Tracolimo, o paciente só apresentou melhora significativa com o uso da ciclosporina (CA) que trata-se de um polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes da calcineurina, resultando em níveis reduzidos de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IFN- γ ⁽⁹⁾.

Os inibidores da calcineurina são uma classe de medicamentos utilizados nos surtos para o controle da inflamação na DA, porém não são a primeira escolha e devem ser utilizados como droga de resgate e com parcimônia ⁽⁹⁾.

A Ciclosporina é muito eficaz e freqüentemente utilizada na DA, tanto em crianças como em adultos, na dose de 3-5 mg/kg/ dia, dividida em duas doses diárias (manhã e noite). Após seis semanas, esta dose pode ser reduzida para 2,5-3 mg/kg

(fase de manutenção), e a duração de tratamento varia entre três meses até o limite de um ano ⁽⁹⁾.

Alguns estudos de metanálise demonstraram que a CA tem eficácia relativa de 55% de melhora na gravidade da doença após seis a oito semanas de tratamento, sem diferenças entre adultos e crianças, mas a tolerabilidade mostrou-se melhor em crianças ⁽⁹⁾.

Estudos de revisão sistemática recentes demonstraram que a Ciclosporina é um dos tratamentos de primeira linha e de curto prazo para DA moderada a grave, em que a terapêutica convencional foi ineficaz ou inapropriada ⁽⁹⁾.

A CA é um dos tratamentos de primeira linha para DA grave e se mostrou eficaz no controle da doença do paciente objeto deste relato ⁽¹⁰⁾.

O paciente tem evoluído com melhora significativa das lesões eczematosas desde a introdução da ciclosporina, com diminuição do prurido e melhora da qualidade de vida. A escolha do tratamento na DA deve ser personalizada ao fenótipo, gravidade, idade e comorbidades de cada indivíduo ⁽¹¹⁾.

É importante sempre lembrar que o monitoramento da função renal e da pressão arterial é imprescindível, e havendo alterações laboratoriais ou aumento da pressão arterial, a medicação deve ser interrompida imediatamente, ou sua dose deve ser reduzida. Em crianças, deve considerar-se que as vacinas podem não ser eficazes durante o seu uso, decorrente da imunossupressão ⁽¹²⁾. Os efeitos adversos tendem a melhorar com a suspensão da medicação ⁽¹³⁾.

O tratamento sistêmico com CA visa a supressão de células T, porém afeta outros tipos celulares e favorece o aparecimento de diversos efeitos adversos que podem limitar seu uso devendo ser acompanhados e observados ⁽¹⁴⁾.

O tratamento com CA não contra indica o uso concomitante de outros medicamentos tópicos. No entanto, alguns efeitos colaterais devem ser monitorizados, como a hipertensão arterial e alteração da função renal, por isso se faz necessário a vigilância clínica e laboratorial contínua ⁽¹⁴⁾.

CONCLUSÕES

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele, que ocorre predominantemente no lactente e na infância. Frequentemente, associa-se com anormalidades na barreira cutânea e com sensibilização alérgica. O diagnóstico é baseado na história clínica e nos achados do exame físico do paciente. O paciente acompanhado no ambulatório de dermatologia da APS tem um quadro de DA grave e apresentou melhora clínica importante, com impacto significativo em sua qualidade de vida após da introdução do uso da ciclosporina.

A medicação atua na dermatite atópica, aumentando o IFN-g (que, por sua vez, inibe a IgE), inibindo o TNF e algumas interleucinas. Por tratar-se de um potente imunossupressor e considerando os possíveis efeitos colaterais, a equipe médica optou por tratar o paciente por oito meses apenas e depois otimizar o esquema terapêutico. O paciente tolerou bem o uso da medicação durante os oito meses, não tendo alterações de hipertensão arterial e insuficiência renal. O controle clínico-laboratorial íntimo desses dados foi realizado mensalmente, o que tornou possível seu uso seguro. A indicação do uso deste imunossupressor considerou seus possíveis efeitos colaterais (riscos e benefícios) e ateve-se ao fato de tratar-se de um caso grave e refratário a outras terapêuticas. No caso do paciente em questão tratado com ciclosporina, houve notável melhora clínica e na sua qualidade de vida.

Atualmente o paciente segue acompanhamento ambulatorial periódico e a ciclosporina foi suspensa em sua última consulta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. [Internet]. 2016 Mar [Citado 2022 mar. 10]; 74(3): 491-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777100/>
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1.

- Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [Internet]. 2013 Nov [Citado 2022 mar. 10]; 70 (2): 338-51. Disponível em: <http://europepmc.org/article/MED/24290431>
3. Nakayamada S, Kanno Y, Takahashi H, Jankovic D, Lu KT, Johnson TA, et al. Early Th1 cell differentiation is marked by a Tfh cell-like transition. *Immunity*. [Internet]. 2011 Dez [Citado 2022 mar. 10]; 35(6):919-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244883/>
 4. Honeyman JF. Psychoneuroimmunology and the Skin. *Acta Derm Venereol*. [Internet]. 2016 Jun [Citado 2022 mar. 10]; 96(217):38-46. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/52e7/680932da8cf86d258084828baf7a58426f74.pdf>
 5. Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Fototerapia com UV-B narrowband em dermatite atópica infantil: eficácia, segurança e seguimento pós-tratamento. *An Bras Dermatol*. [Internet]. 2017 Ago [Citado 2022 mar. 10]; 92(6): 806-11. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/102910/Fototerapia-com-UV-B-narrowband-em-dermatite-atopica-infantil-eficacia-seguranca-e-seguimento-pos-tratamento->
 6. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. [Internet]. 2015 Out [Citado 2022 mar. 10]; 387(1003):40-52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673615003888>
 7. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2016 Ago [Citado 2022 mar. 10]; 138(2): 336-49. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497276/>
 8. Pustisek N, Zivkovic MV, Situm M. Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol*. [Internet]. 2015 Out [Citado 2022 mar.

- 10];33(1):28-32. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.12698>
9. Mizoguchi M, Kawaguchi K, Oshuga Y, Ikari Y, Yanagawa A, Mizushima A. Cyclosporin ointment for psoriasis and atopic dermatitis. *Lancet*. [Internet]. 1992 Mai [Citado 2022 mar. 10]; 339(8801):1120. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(92\)90719-J/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(92)90719-J/fulltext)
10. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet]. 2016 Mar [Citado 2022 mar. 10];30: 729-47. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13599>
11. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab*. [Internet]. 2015 Abr [Citado 2022 mar. 10]; 66(1):34-40. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/370226>
12. Slavyanaky TA, Derkach VV, Sepiashvili RI. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *WAO Journal*. [Internet]. 2016 Dez [Citado 2022 mar. 10]; 9(1):15-25. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/301509339_Debates_in_allergy_medicine_Specific_immunotherapy_efficiency_in_children_with_atopic_dermatitis
13. Pustisek N, Zivkovic MV, Situm M. Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol*. [Internet]. 2015 Out [Citado 2022 mar. 10]; 33(1):28-32. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.12698>
14. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet] 2014. Abr [Citado 2022 mar. 10]; 133(6):1626-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122665/>