

Imunobiológico em crianças com dermatite atópica

Immunobiologic in children with atopic dermatitis.

Resumo

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica recorrente, caracterizada por prurido intenso e eczema. Os imunobiológicos e as pequenas moléculas são terapias direcionadas que foram desenvolvidas para muitas doenças inflamatórias, autoimunes e oncológicas.

Objetivos

Descrever os benefícios e indicações da terapia com imunobiológico em crianças com dermatite atópica.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Revisão de literatura qualitativa, de abordagem descritiva, através das bases de dados SciELO, PubMed e Google acadêmico. Os filtros inseridos para a busca foram: trabalhos de 2015 a 2020, em português, inglês e espanhol, com textos completos.

Resultados

Foram selecionados 14 artigos finais, onde foi verificado que o dupilumabe bloqueia a sinalização de IL-4/IL13 e, assim, inibe a sinalização de receptores a jusante da via JAK-STAT. Três dos principais mecanismos da DA são afetados pelo bloqueio dessa via. Dessa forma tem bons resultados relatados com seu uso.

Conclusões

Apesar de ser um tratamento novo, a terapia com imunobiológicos tornou-se uma indicação relevante para pacientes com DA moderada ou grave, onde o tratamento tradicional não teve o efeito esperado ou não é indicado.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a recurrent chronic inflammatory disease, characterized by intense itching and eczema. Immunobiologicals and small molecules are targeted therapies that have been developed for many inflammatory, autoimmune and oncological diseases / Describe the importance and indications of immunobiological therapy in children with atopic dermatitis / For this study, a qualitative literature review was carried out, with a descriptive approach. For data collection, the SciELO, PubMed and Google academic databases were used. 14 final articles were selected, where dupilumab was found to block IL-4 / IL13 signaling and thus inhibit signaling of receptors downstream of the JAK-STAT pathway. Three of the main mechanisms of AD are affected by blocking this pathway. Thus, good results have been reported with its use. It was possible to verify that despite being a new treatment, therapy with immunobiologicals has become a relevant indication for patients with moderate or severe AD, where traditional treatment has not had the expected effect or is not indicated.

Autora/Orientador



Mariana Albres

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Byron José Figueiredo Brandão

Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Dermatite atópica; tratamentos; terapia com imunobiológico.

Keywords

Atopic dermatitis; treatments; immunobiological therapy.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica recorrente, caracterizada por prurido intenso e eczema ⁽¹⁾. Essa patologia evolui em surtos e tem caráter alérgico hereditário. Nos últimos anos, a prevalência de DA triplicou mundialmente, constituindo um relevante problema de saúde pública, especialmente em países industrializados ⁽²⁾.

No Brasil, a incidência de DA varia de acordo com a faixa etária acometida e região do país. O Norte e Nordeste apresentam um número discretamente maior de casos, e em todas as localidades a incidência é maior entre as crianças mais novas, entre 6 e 7 anos. Pesquisas apontam uma prevalência média para DA de 7,3%, sendo expressa na forma grave em 0,8% dos pacientes de 6 e 7 anos de idade. Na idade de 13 e 14 anos, a prevalência média de DA foi de 5,3% e DA grave de 0,9% ⁽²⁾.

A etiologia da DA é multifatorial, que inclui defeitos de barreira cutânea, disfunção imune e alterações de microbiomas. A DA é mediada por fatores genéticos, ambientais e psicológicos e requer tratamento terapêutico que cubra todos os aspectos de sua complexa patogênese ⁽³⁾.

O avanço nos conhecimentos sobre a etiopatogenia da DA possibilitou a aquisição de novos compostos para o tratamento da doença, assim como o fortalecimento de outros mais antigos usados na abordagem terapêutica de pacientes com DA ⁽⁴⁾. Nesse contexto, a terapia de patologias inflamatórias crônicas com imunobiológicos vem sendo muito pesquisadas há quase duas décadas, desde o início de seu uso na Reumatologia, onde grandes avanços possibilitaram o controle de doenças graves como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, dentre outras ⁽⁵⁾.

Os imunobiológicos e as pequenas moléculas são terapias direcionadas que foram desenvolvidas para muitas doenças inflamatórias, autoimunes e oncológicas ⁽³⁾. Estudos demonstram que pacientes graves podem precisar de terapias imunossupressoras e imunobiológicas para alcançar o controle da DA ⁽¹⁾.

Com base no exposto, esse artigo tem como objetivo descrever a importância e indicações da terapia com imunobiológico em crianças com dermatite atópica.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura qualitativa, de abordagem descritiva, através das bases de dados SciELO, PubMed e Google acadêmico. Os descritores utilizados foram: imunobiológico and atopia; dermatite atópica; terapia com imunobiológico. Os filtros inseridos para a busca consistiram de artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2015 a 2020, com textos completos.

Os critérios de inclusão: trabalhos que discorreram sobre a terapia com imunobiológico para dermatite atópica, com ênfase em crianças. Os critérios de exclusão: trabalhos que não contemplavam o objetivo proposto; sem aderência com a área pesquisada e indisponíveis no momento da coleta e que, portanto, não teriam relevância para esse estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na pesquisa com os descritores foi obtido no google acadêmico 242 resultados, no Scielo foram encontrados 4 artigos e no PubMed 4 artigos sobre o assunto. Dos artigos encontrados: 20 eram repetidos; 118 foram excluídos por não estarem relacionados ao tema aqui abordado e/ou o foco do estudo era em outra patologia, que não a DA. Sendo assim, foram selecionados 112 artigos para a leitura completa, desses: 50 não abordavam o assunto; 10 não tinham texto completo e 32 não eram relevantes para esse estudo. Portanto, foram selecionados 20 artigos finais.

Esses resultados demonstram uma difusão entre as bases de dados, com resultados muito distintos sobre o tema. Além disso, verifica-se, que apesar da importância, esse é um assunto que necessita de expansão na comunidade científica.

Foi possível verificar que, a patogênese da DA inclui mudanças na barreira cutânea, em alguns casos associada a alterações do gene da filagrina, ampliação da colonização por *Staphylococcus aureus* e resposta imune Th2 aumentada, com sensibilização a alérgenos, níveis elevados de IgE e eosinofilia no sangue⁽⁶⁾. As terapias imunossupressoras mais usadas atualmente são a ciclosporina, o micofenolato de mofetila, a azatioprina e o metotrexato. Novos tratamentos, baseadas na patogênese

da DA mais eficientes e menos prejudiciais, também foram desenvolvidas, como o dupilumabe⁽⁷⁾.

Uma melhor compreensão da imunologia da pele levou a estratégias que tentam adotar o controle a longo prazo dos surtos recorrentes. Tornou-se claro que alguns indivíduos se beneficiarão de um método mais "proativo", destinado a reduzir os surtos e estabilizar a barreira da pele com o uso a mais longo prazo de agentes anti-inflamatórios⁽⁸⁾. Isso reflete o conceito de "terapia controladora" em condições inflamatórias atópicas. A terapia proativa na DA implica o uso de anti-inflamatórios - corticosteroides tópicos ou inibidor tópico da calcineurina, aplicados à pele previamente afetada em longo prazo, de maneira programada e intermitente, juntamente com hidratantes diários⁽⁹⁾.

No Brasil, o primeiro imunobiológico liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁽¹⁰⁾ para o tratamento da DA foi o dupilumabe, sendo inicialmente indicado para indivíduos com mais de 18 anos, atualmente foi liberado para crianças a partir dos 12 anos. No entanto, não foram encontrados evidências sugerindo sua utilização para crianças com menos idade. O tratamento com dupilumabe é indicada para pessoas com DA moderada a grave cuja patologia não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são indicados. O dupilumabe pode ser usado com ou sem tratamento tópico.

De acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁽¹¹⁾, deve-se continuar hidratando a pele e aplicando corticosteroides e inibidores de calcineurina nas lesões mesmo com o uso do dupilumabe, no entanto, quando possível, o imunossupressor sistêmico deve ter seu uso suspenso. Além disso, a organização aponta que esse é um medicamento que tem seu custo muito elevado e ainda não está disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo administrado via injeção subcutânea. Os sintomas mais comuns com seu uso, incluem: dor e vermelhidão provocados pela injeção, e mais raramente, foi relatado surgimento de conjuntivite⁽¹²⁾.

Estudos demonstram que o uso do dupilumabe em pacientes com DA não controlados com tratamento tópico, melhorou os sinais e sintomas da patologia,

incluindo prurido, ansiedade, depressão e qualidade de vida. As manifestações na pele foram consideravelmente menores no grupo tratado em comparação com o placebo. Em relação a prescrição, foram usados 300mg subcutâneo toda semana ou 300mg subcutâneo a cada 2 semanas por 16 semanas, sendo os dois grupos eficazes e seguros. Os efeitos colaterais mais relatados foram: reações no local da injeção e conjuntivite ^(13,14).

A ideia central trabalhada por Wollenberg et al ⁽¹⁵⁾ e Al-Janabi et al ⁽¹⁶⁾, é que produtos biológicos voltados para os principais mecanismos da resposta imune atópica são promissoras opções de tratamento emergentes.

De acordo com Callender et al ⁽¹⁷⁾ as indicações dermatológicas em que os imunobiológicos têm sido investigados são o uso de antagonistas de TNF- α (infliximabe, etanercept e adalimumabe) e rituximabe (anti-CD20).

Sabendo que o dupilumabe é o imunobiológico mais estudado, pode-se dizer que esse é considerado uma nova opção de tratamento para DA. Ele bloqueia a sinalização de IL-4/IL13 e, assim, inibe a sinalização de receptores a jusante da via JAK-STAT. Três dos principais mecanismos de doença da dermatite atópica são afetados pelo bloqueio dessa via; a diminuição da função de barreira cutânea, a classe muda para IgE e a diferenciação TH2 ^(16,17,18).

O dupilumabe bloqueia a sinalização de IL-4/IL13 e, assim, inibe a sinalização de receptores a jusante da via JAK-STAT. Três dos principais mecanismos de doença da dermatite atópica são afetados pelo bloqueio dessa via; a diminuição da função de barreira cutânea, a classe muda para IgE e a diferenciação TH2, tendo, portanto, bons resultados relatados com seu uso ^(16,19,20).

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ser um tratamento novo, a terapia com imunobiológicos é uma indicação relevante para pacientes com DA moderada ou grave, onde o tratamento tradicional não teve o efeito esperado ou não é indicado. Além disso, indica-se que o paciente continue com a hidratação da pele e a aplicação de corticosteroides e inibidores de calcineurina nas lesões mesmo com o uso dos imunobiológicos, no entanto, sempre que possível, o imunossupressor sistêmico (tomado por via oral) deve ser suspenso.

É ressaltado ainda, a importância de avançar cientificamente nesse tratamento, visto que, podem melhorar os sinais e sintomas da DA e conseqüentemente proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Caputo M, Silva P, Pittelkow P, Ayres Bastos P, Guerzet P, Japiassú L, et al. Gamaglobulin infusion in patients with severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Internet]. 2019;143(2):AB134. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)32150-X/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)32150-X/abstract)
2. Campos A, Araújo F, Santos M, Santos A, Pires C. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. *Revista Paulista de Pediatria*. [Internet]. 2017 [citado 2020 maio 27];35(1):5-10. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822017000100005&lng=pt&tlng=pt
3. Aoki V, Lorenzini D, Orfali R, Zaniboni M, Oliveira Z, Rivitti-Machado M, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [Internet]. 2019 [citado 2020 maio 27 2020];94(2 suppl 1):67-75. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166406/?from_term=imunobiologic+AND+%22a+topic+dermatitis%22&from_filter=ds1.y_5&from_pos=2
4. Carvalho V, Solé D, Antunes A, Bau A, Kuschnir F, Mallozi M, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. [Internet]. 2017 [citado 2020 maio 27];1(2). Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_-_Dermatite_Atopica_-_vol_2_n_2_a04__1_.pdf
5. Wolf P, Geller M. Avanços recentes no emprego de imunobiológicos nas doenças alérgicas. *Braz J Allergy Immunol*. [Internet]. 2014;2(4):132-138. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=699
6. Antunes A, Solé D, Carvalho V, Bau A, Kuschnir F, Mallozi M, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. [Internet]. 2017 [citado 2021 fevereiro 4];1(2). Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=772
7. Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P, Rizzo L. Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis refractory to systemic immunosuppression: case report. *Einstein (São Paulo)*. [Internet]. 2019 [citado 2020 maio 27];17(4). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082019000400500&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

8. Reis A, Aarestrup F. Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica. *Arq Asma Alerg Imunol*. [Internet]. 2019 [citado 2021 fevereiro 4];3(2):123-132. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=979
9. Gray C. Proactive therapy in atopic dermatitis. *Current Allergy & Clinical Immunology*. [Internet]. 2019 [citado 2020 maio 27];32(3):140-146. Disponível em: https://journals.co.za/docserver/fulltext/caci_v32_n3_a4.pdf?expires=1590579452&id=id&accname=guest&checksum=48C8CB99E58A26988021C4EBFFF0B580
10. Anvisa (Brasil). Dupixent (dupilumabe): nova indicação - Informações Técnicas – Anvisa. [Internet]. 2020 [citado 2020 maio 27]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_urlTitle=dupixent-dupilumabe-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_assetEntryId=5792384&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_type=content
11. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Pacientes ganham imunobiológico como aliado no controle da dermatite atópica. ASBAI. [Internet]. 2020 [citado 2020 maio 27]. Disponível em: <http://asbai.org.br/pacientes-ganham-immunobiologico-como-aliado-no-controle-da-dermatite-atopica/>
12. Solé D, Sano F, Rosário N, Antila M, Aranda C, Chong-Neto H, et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology*. [Internet]. 2019 [citado 2021 fevereiro 4];3(3). Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1027
13. Simpson E, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*. [Internet]. 2017 [citado 2020 maio 27];376(11):1090-1091. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296614/>
14. Chiarella S. Immunobiologic treatments for severe asthma, atopic dermatitis, and chronic urticaria. *Allergy and Asthma Proceedings*. [Internet]. 2019 [citado 2020 maio 27];40(6):485-489. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690400/?from_term=immunobiologic+AND++%22atopic+dermatitis%22&from_pos=1
15. 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 paediatric patients. *Journal of the European Academy of*

Dermatology and Venereology. [Internet]. 2016 [citado 2020 maio 27];30(5):729-747. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004560/>

16. Al-Janabi A, Jabbar-Lopez Z, Griffiths C, Yiu Z. Risankizumab vs. ustekinumab for plaque psoriasis: a critical appraisal. *British Journal of Dermatology*. [Internet]. 2019 [citado 2021 fevereiro 4 February];180(6):1348-1351. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.17624>

17. Callender V, Alexis A, Stein Gold L, Lebwohl M, Paller A, Desai S, et al. Efficacy and Safety of Crisaborole Ointment, 2%, for the Treatment of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis Across Racial and Ethnic Groups. *American Journal of Clinical Dermatology*. [Internet]. 2019 [citado 2020 maio 27];20(5):711-723. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-019-00450-w#citeas>

18. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. [Internet]. 2018 [citado 2020 maio 27];11(5):467-474. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557246/?from_term=dupilumab+atopic+dermatitis&from_filter=ds1.y_5&from_pos=1

19. Sulaiman I, Lim JCW, Soo HL, Stanslas J. Molecularly targeted therapies for asthma: Current development, challenges and potential clinical translation. *Pulm Pharmacol Ther*. [Internet]. 2016;40:52-68. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1094553916300566?via%3Dihub>

20. Verstraete K, Peelman F, Braun H. Structure and antagonism of the receptor complex mediated by human TSLP in allergy and asthma. *Nat Commun*. [Internet]. 2017;8:14937. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms14937>