



04/27-02/70

Rev. bras. alerg. imunopatol.

Copyright © 2004 by SBAI

---

## ARTIGO DE REVISÃO

---

# Macrolídeos tópicos: uma nova perspectiva para o tratamento da dermatite atópica

## *Topical macrolides: a new perspective for the atopic dermatitis treatment*

Rosana N. S. Rodrigues<sup>1</sup>, Mario C. Pires<sup>2</sup>, Anete S. Grumach<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Os autores avaliaram a literatura sobre a nova classe de macrolídeos tópicos, o pimecrolimus e o tacrolimus, no tratamento da dermatite atópica (DA).

**Métodos:** Os autores realizaram revisão de literatura médica com base em tratamento da DA e imunomoduladores tópicos, utilizaram as bases de dados Medline e Lilacs.

**Resultados:** Os dados obtidos mostram eficácia deste grupo de medicamentos no tratamento da DA. Há poucos estudos desenvolvidos até o momento e há perspectivas de seu uso em outras doenças.

**Conclusões:** A inibição do processo inflamatório permite melhora da DA com os macrolídeos tópicos. Os efeitos colaterais são raros, descrevendo-se discreta queimação no início de seu uso. A absorção sistêmica é muito pequena, o que permite sua indicação em crianças: a partir de dois anos para o tacrolimus e a partir de três meses para o pimecrolimus.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(2):70-75  
macrolídeos, tacrolimus, pimecrolimus, tratamento, dermatite atópica.

### Abstract

**Objective:** The authors evaluate the literature about the new group of topical macrolides, the pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis (AD) treatment.

**Methods:** The authors had done a review in the medical literature with reference to AD treatment and topical immunomodulators, applying the Medline and Lilacs.

**Results:** Literature data showed effectiveness of this group of drugs in the therapy of atopic dermatitis. There is few studies developed until now and there is perspectives to their use in other diseases.

**Conclusions:** The AD improves with the topical macrolides, whose inhibit the inflammatory process. Adverse effects are rare, describing a mild burning in the beginning. Systemic absorption is discrete and it permits its use in children: from two years-old for tacrolimus and three months for pimecrolimus.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(2):70-75  
macrolides, tacrolimus, pimecrolimus, treatment, atopic dermatitis.

---

1 – Médica do ambulatório de Imunologia da Faculdade de Medicina do ABC e Pós-Graduada do Hospital do Servidor Público Estadual - FMO; 2 – Doutor em Medicina pelo Hospital do Servidor Público Estadual – FMO; 3 – Doutora em Pediatria. Médica Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia (LIM/56), Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Imunologista da Faculdade de Medicina do ABC.

### Introdução

A DA é uma dermatose inflamatória crônica, recorrente, caracterizada por lesões eczematosas com prurido de intensidade variável. Cerca de 60% dos casos surgem no primeiro ano de vida e 85% antes dos cinco anos<sup>1</sup>. Um estudo, realizado na cidade de São Paulo, o ISAAC (International

Study of Asthma and Allergies in Childhood), mostrou que a prevalência da DA está em torno de 12% em crianças com idades entre seis e sete anos<sup>2</sup>.

A DA se manifesta por lesões com distribuição específica de acordo com a idade. No lactente, predominam na fase e superfície extensora dos membros, e, com o passar da idade, as lesões tendem a localizar-se nas flexuras, já nos adultos suas localizações são variadas<sup>1,3</sup>.

Vários fatores participam da patogênese da DA, por isso podemos dizer que esta é uma doença complexa em que interagem a genética, a estrutura própria da pele e os distúrbios imunológicos. Os alérgenos também estão intimamente ligados às manifestações clínicas, como os ácaros (*D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*), fungos, alimentos entre outros<sup>4</sup>. Atualmente, ressalta-se a participação das células Th1 e Th2<sup>7</sup>, predominando, na fase aguda, as citocinas liberadas pelas células Th2 (interleucina IL-4, IL-5, IL-13), levando à produção de imunoglobulina E (IgE). Na fase crônica, ocorre uma inversão, e as células Th1 participam mais ativamente com secreção de IL-5 e interferon gama (INF $\gamma$ ). Observa-se que após o contato do antígeno com a pele, este será absorvido e ligar-se-á à célula apresentadora de antígenos (CAA), neste caso a célula de Langerhans (CL), pelos receptores para IgE (FceRI). Após, o antígeno é internalizado e processado para então se ligar ao complexo de histocompatibilidade de classe II (MHC II) presente na superfície da CL, e, posteriormente, ser apresentado ao linfócito T (LT). Este será ativado e desencadeará uma expansão clonal com diferenciação dos mesmos em linfócitos Th2 (LTh2) e conseqüente liberação de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13). A IL-4 estimulará os linfócitos B (LB) a produzirem IgE. Ocorre também a degranulação de mastócitos com liberação de mediadores e a sobrevivência dos eosinófilos, estimulada pela IL-5. Em determinado momento, ainda não bem definido, os ceratinócitos passam a liberar IL-12, que estimulará a liberação de INF $\gamma$ , causando uma inversão do padrão das citocinas, com predomínio daquelas secretadas pelos LTh1, caracterizando a fase crônica<sup>5-6</sup>.

Ainda, como alterações não imunológicas devemos citar a do metabolismo dos ácidos graxos, da fosfodiesterase e também do trauma mecânico causado pelo ato de coçar, pois todos eles são im-

portantes no processo inflamatório que ocorre na doença<sup>3</sup>.

O diagnóstico da DA é clínico, mas alguns exames auxiliam o diagnóstico, como: o hemograma que revela eosinofilia; a dosagem de imunoglobulina E (IgE) total e específica para aeroalérgenos e alimentos e o teste cutâneo de leitura imediata para os mesmos<sup>8</sup>.

Com relação ao tratamento, devem ser prescritos alguns cuidados, como: o banho rápido, com temperatura amena; evitar o uso de sabonetes e o contato da pele com substâncias irritantes; usar roupas leves, claras e de tecido de algodão; higiene do ambiente domiciliar para diminuir os aeroalérgenos e orientação quanto ao aspecto emocional. A hidratação tem grande importância no tratamento porque a pele do atópico é ressecada. Este ressecamento pode desencadear o prurido, que deve ser evitado. O uso de hidratantes diariamente é fundamental para este controle<sup>9</sup>.

Os medicamentos também são necessários e os principais são os corticosteróides tópicos, que inibem o processo inflamatório. Deve-se dar preferência aos de baixa e média potência e estar sempre atento aos possíveis efeitos colaterais, principalmente quando aplicados na pele da face e do pescoço<sup>8</sup>. Os esteróides de uso sistêmico devem ser evitados pelo seu efeito rebote, mas em determinados casos, são necessários por curtos períodos, na tentativa de se controlar um quadro mais grave da doença. Os anti-histamínicos não apresentam boa ação, porém são preconizados pelo seu efeito sedativo. Os antibióticos são indicados apenas quando houver indícios de infecção bacteriana associada<sup>10</sup>. A fototerapia é uma alternativa à terapêutica convencional em casos graves e moderados, devendo ser utilizada com cautela devido aos riscos de câncer de pele, sendo que o espectro mais efetivo é o da UVA<sub>1</sub><sup>11</sup>.

### **Macrolídeos**

Os macrolídeos são drogas imunomoduladoras e uma nova alternativa para o tratamento da DA. O macrolídeo mais antigo usado no tratamento da DA é a ciclosporina. As drogas imunossupressoras, como a ciclosporina por via oral, estão reservadas para os casos graves, em que há dependência de corticosteróides tópicos ou sistêmicos. Podem apresentar efeitos colaterais importantes, co-

mo: nefrotoxicidade, hipertensão arterial e propensão a quadros infecciosos<sup>12</sup>.

No entanto, a aplicação tópica da ciclosporina foi ineficaz. Em prosseguimento às pesquisas, mais de 400 moléculas foram estudadas e dois componentes deste grupo mostraram bons efeitos terapêuticos na DA, o pimecrolimus e o tacrolimus<sup>13</sup>.

O pimecrolimus é um derivado da ascomicina (ASM 981) sintetizado a partir do fungo *Streptomyces higroscopicus*. O pimecrolimus liga-se à macrofilina-12, inibindo a calcineurina, fato este que impede a ocorrência da desfosforilação do fator nuclear ativador de célula T citosólico (FN-ATc). Sem a desfosforilação, o FNATc não migrará para o núcleo e não haverá ligação ao fator nuclear de ativação da célula T nuclear (FN-ATn). Esta ação bloqueia a transcrição do gene responsável pela liberação das citocinas dos LTh1 e LTh2. O pimecrolimus tem, portanto, boa ação quando usado topicamente, inibindo de forma seletiva a liberação de citocinas inflamatórias<sup>14</sup>. Inibe também a degranulação de mastócitos.

O tacrolimus é um macrolídeo sintetizado a partir do fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Este é encontrado no solo das montanhas Tsukuba, no Japão, e daí o seu nome: t-tsukuba; acrol-macrolídeo e imus-imunossupressor. Tem boa ação tópica e também inibe seletivamente as citocinas que levam ao processo inflamatório. Apresenta mecanismo de ação semelhante ao do pimecrolimus, porém liga-se à proteína FKBP a qual inibirá a calcineurina, e a partir daí, segue o mesmo caminho, tendo como objetivo final o bloqueio da liberação das citocinas<sup>15</sup>. Diminui também a expressão dos receptores para IgE presentes na superfície das células dendríticas e CL, assim como a capacidade destas estimularem imunologicamente as células T<sup>16</sup> (figura 1).

O tacrolimus é apresentado na forma de pomada a 0,03% e 0,1%, mas somente a primeira foi liberada pelo Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizada em crianças maiores de dois anos e na região da face. A concentração de 0,1% pode ser utilizada em adultos, entretanto nenhuma das duas estão disponíveis no Brasil<sup>15,22</sup>. A sua apresentação sistêmica é utilizada em pacientes transplantados e em alguns pacientes com psoríase. Como efeitos colaterais em decorrência do seu uso sistêmico, pode-se citar o

aumento da resistência periférica à insulina, levando a hiperglicemia, hipertensão arterial e neurotoxicidade<sup>17</sup>. Este medicamento foi o primeiro macrolídeo que se mostrou efetivo no tratamento da DA quando aplicado topicamente. Os estudos realizados com o tacrolimus tópico mostraram que a droga é segura, eficaz e apresenta baixos níveis de absorção sistêmica. Kang *et al* avaliaram 189 pacientes em estudo aberto, realizado em 31 centros, com diagnóstico de DA moderada e grave e com idade entre 2 e 15 anos. Eles utilizaram tacrolimus 0,1% no período de um ano, quando se iniciavam as lesões. A melhora das lesões foi observada logo na primeira semana de tratamento e o tempo médio para o desaparecimento total das mesmas foi de 92 dias<sup>18</sup>.

Paller *et al*, em estudo duplo-cego controlado, com 351 pacientes randomizados que utilizaram o tacrolimus a 0,01%, 0,3% ou o veículo, observaram a concentração sérica do tacrolimus, que foi avaliada na primeira, terceira e décima segunda semana do trabalho, e ficou entre 0 – 2,28ng/ml, o que confere à droga, mínimos riscos de efeitos colaterais sistêmicos<sup>19</sup>.

Em todos os trabalhos revisados, o efeito adverso mais freqüente foi ardor no local da aplicação do medicamento. Alguns pacientes apresentaram infecções cutâneas, porém estas não foram relacionadas ao uso da droga, pois ocorreram em igual proporção nos pacientes com DA que não utilizaram o medicamento. Portanto, as infecções foram mais relacionadas à DA propriamente. Ainda, não houve atrofia cutânea ou taquifilaxia nesses pacientes<sup>18,19</sup>.

O pimecrolimus encontra-se em apresentação creme a 1% e está disponível no mercado nacional. Eichenfield *et al* avaliaram 403 pacientes, com idade entre um e doze anos, sendo que 267 utilizaram o pimecrolimus e 136 o veículo, durante seis semanas. Observaram que a melhora das lesões e do prurido ocorreu em maior proporção no grupo que utilizou este medicamento, com maior remissão das lesões na região da face e pescoço<sup>20</sup>. Em outro trabalho, realizado por Ho *et al*, observaram que crianças com idade entre três e 23 meses apresentaram melhora do quadro da DA superior no grupo do pimecrolimus, quando comparado ao veículo, na primeira semana de tratamento<sup>25</sup>. Avaliando-se o uso do pimecrolimus por um ano, Leeni *et al* verificaram que estes in-

divíduos apresentaram menor número de recidivas da DA quando comparados ao grupo controle.

Neste caso, o medicamento foi utilizado na fase inicial da inflamação cutânea<sup>22</sup>.

**Figura 1** – O antígeno associado ao MHCII liga-se ao receptor do linfócito T (LT) (1). Via diacilglicerol ? fator nuclear de ativação de LT nuclear (FN-ATn) no núcleo (2) e (3). A ativação da fosfolipase C ? complexo calmodulina-calcineurina (4) e (5). A calcineurina ? desfosforilação do fator nuclear de ativação do LT citosólico (FN-ATc) (6) que migrará para o núcleo onde se ligará ao FN-ATn ? desencadeia transcrição do gene responsável pela liberação das citocinas dos LTh1 e LTh2. (7) O tacrolimus e o pimecrolimus inibem a calcineurina o que impede a migração do FN-ATc para núcleo ? bloqueia liberação das citocinas pelas células Th1 e Th2.(8).

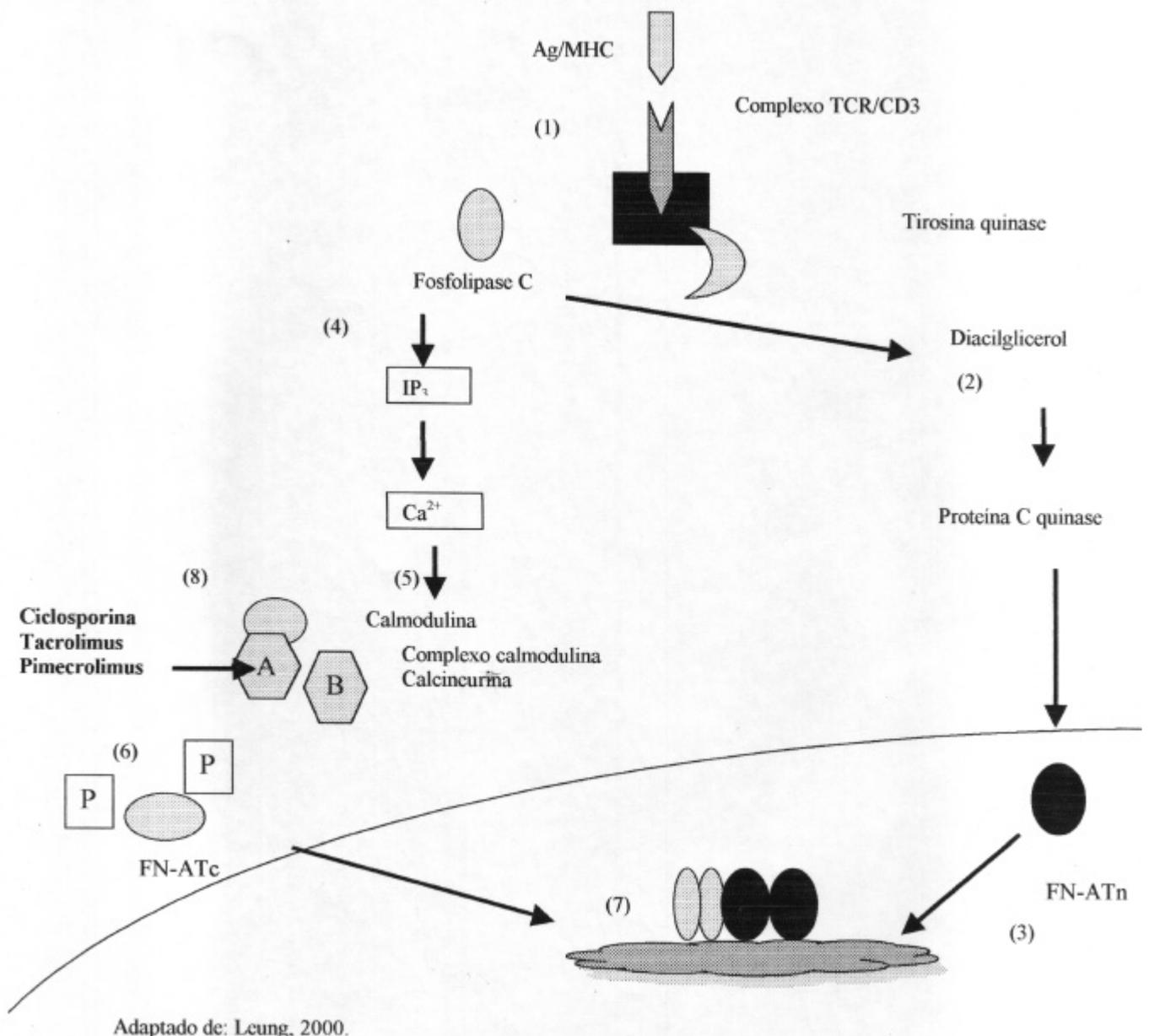


Figura 1

Averiguando a segurança da droga, Robinson *et al* constataram que 78% dos pacientes que utilizaram o pimecrolimus mantiveram concentrações sanguíneas da droga abaixo de 0,5ng/ml, o que sugere a ausência de efeitos adversos sistêmicos<sup>21</sup>. Quando utilizou-se o pimecrolimus, não se observou atrofia cutânea, como a que pode ocorrer com os corticosteróides tópicos. Em trabalho experimental, observou-se com a ultra-sonografia que a espessura da pele manteve-se inalterada quando foi aplicada a droga, ao contrário do uso de 17-valerato de betametasona e do acetonido de triancinolona 0,1% os quais resultaram em atrofia cutânea local. Também não foi observado potencial fototóxico e fotoalérgico deste macrolídeo<sup>23</sup>.

Como efeito colateral, assim como o tacrolimus, a queixa mais freqüente foi o ardor no local da aplicação do medicamento em alguns pacientes<sup>20-22</sup>.

### Comentários finais

A patogênese da DA é resultante de diferentes fatores que têm um ponto em comum: o processo inflamatório cutâneo devido à liberação de mediadores químicos e citocinas pelas células Th1 e Th2. A principal droga para o seu tratamento é o corticosteróide tópico porque inibe, com eficiência, a liberação destas substâncias<sup>5</sup>.

Como o quadro da DA é recorrente e muitas vezes de difícil controle com o tratamento convencional, em alguns pacientes, necessitamos utilizar os corticosteróides por períodos maiores, ou mesmo, imunossuppressores como a ciclosporina, porém os efeitos colaterais destes medicamentos limitam o seu uso<sup>12</sup>. Podemos citar a atrofia cutânea, a telangectasia, a predisposição à catarata e, até mesmo, a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por sua absorção com o uso prolongado dos corticosteróides. A ciclosporina pode causar nefrotoxicidade, hipertensão arterial e predisposição a quadros infecciosos<sup>22,24</sup>.

Os macrolídeos surgiram como uma alternativa aos outros imunossuppressores citados. Como efeito adverso mais freqüente, foi apenas observado ardor no local da aplicação para os dois medicamentos, tacrolimus e pimecrolimus, que é transitório e bem tolerado pelos pacientes. As infecções cutâneas que ocorrem concomitantemente ao uso destes medicamentos foram relacionadas ao fato de os pacientes com DA serem mais susce-

tíveis aos quadros infecciosos, evoluírem sem complicações e na mesma proporção em relação aos pacientes que não utilizaram estes medicamentos<sup>22,18</sup>.

A diferença entre estas duas drogas é que o tacrolimus é hidrofílico (insolúvel em água) e o pimecrolimus, lipofílico. Este fato, segundo alguns estudos, confere ao pimecrolimus maior afinidade pela pele e melhor absorção entretanto, menor permeação da droga através da pele, com menor risco de ser absorvida pela corrente sanguínea e de resultar em efeitos sistêmicos<sup>16</sup>.

Portanto, para aqueles pacientes com quadros recorrentes, com possibilidade de efeitos adversos da corticoterapia tópica ou com estes efeitos colaterais já instalados, e também nos casos leves e moderados, com a finalidade de poupar o uso dos corticosteróides, podemos indicar os imunomoduladores tópicos. Eles inibem o processo inflamatório de forma mais seletiva, atuando diretamente na liberação das citocinas, o que os isenta de efeitos colaterais importantes. A literatura nos mostra que estas drogas melhoram os sintomas dos indivíduos com DA, surgindo, assim nova alternativa para o tratamento destes pacientes. Os efeitos a longo prazo do uso destas drogas ainda não foram estabelecidos. Sabemos também que a DA é uma doença crônica, que exige uma abordagem ampla, para a qual dificilmente conseguimos estabelecer uma única terapêutica. Cada paciente deve ser avaliado individualmente para a melhor conduta.

### Referências bibliográficas

1. Pires MC. Eczemas. In: Sittart JAS, Pires MC. Dermatologia para o Clínico de São Paulo. Lemos Editorial, 1998;pp.15-33.
2. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC). J Invest Allergol Clin Immunol, 2002;12:34-41.
3. Castro APBM. Dermatite Atópica. In: Grumach AS. Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência São Paulo. Atheneu, 2001;pp. 185-201.
4. Pires MC, Calux MJF, Mori JC, Montealegre F. Reactivity of anti-*Blomia tropicalis* IgG and IgE in patients with atopic dermatitis. Clin Exper Dermatol, 2002;27:309-313.

5. Leung DYM. Atopic Dermatitis: New insight and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:860-875.
6. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104(Suppl):S99-108.
7. Wollenberg A, Kraft S, Ooppel T, Bieber T. Atopic dermatitis: pathogenetic mechanisms. *Clin Exper Dermatol*, 2000;25:530-534.
8. Kristal L, Klein PA. Atopic Dermatitis in Infants and Children. *Pediatr Clin N Amer*, 2000;47:877-893.
9. Hanifin JM, Toft SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104 (Suppl):S123-125.
10. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exper Dermatol*, 2000;25:559-566.
11. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exper Photodermatol*, 2000;25:552-558.
12. Harper JI, Berth-Jones J, Camp RDR, Dillon MJ, Finlay AY, Holden CA, O'Sullivan DO, Veys PA. Cyclosporin for Atopic Dermatitis in Children. *Dermatol*, 2001;203:3-6.
13. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:736-743.
14. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel. SDZ ASM 981) – Preclinical Pharmacologic Profile and Skin Selectivity. *Sem Cut Med Surg*, 2001;20:233-241.
15. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, Guhl S, Welker P, Grassberger M, *et al.* The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:275-280.
16. Nghiem D, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2002;46:228-241.
17. Robinson N, Singri P, Gordon KB. Safety of the New Macrolide Immunomodulators. *Sem Cut Med Surg*, 2001;20:242-249.
18. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol*, 2001 Jan;44 (1 Suppl):S58-64.
19. Paller A, Eichenfield F, Leung DYM, Stewart D, Appel M A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*, 2001 Jan; 44 (1 Suppl):S47-57.
20. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, Bush C, Graeber M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2002;46:495-504.
21. Leent EJM, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low Systemic Exposure after Repeated Topical Application of Pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) in Patient with Atopic Dermatitis. *Dermatol*, 2002;204:63-68.
22. Wahn U. Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children. *Pediatrics*, 2002;110:1-8.
23. Wellington K, Jarvis B. Topical Pimecrolimus: A Review of its Clinical Potential in the Management of Atopic Dermatitis. *Drugs*, 2002;62(5):817-840.
24. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroid topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111(5):1153-1168.
25. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, Folster-Holst R, Potter B, Marshall K, Thurston M, Bush C, Cherill R. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*, 2003;142(2).

### Agradecimentos

Agradecemos a Professora Lygia Maria G. Siqueira, pela colaboração.

### Endereço para correspondência

Rosana N. S. Rodrigues  
Rua Xingu, 245 ap. 12  
09060-050 - Santo André - SP  
Tel.: 0XX-11-4432.1515  
E-mail: rosananeves@directnet.com.br