



Dermatite atópica: novos desafios

Atopic dermatitis: new challenges

Régis A. Campos¹

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica, complexa, cuja principal característica consiste na presença de eczema associado com prurido. Acomete mais do que 4% dos indivíduos adultos e 10% das crianças, sendo que metade dessa população pediátrica persiste com doença cutânea até a fase adulta^{1,2}. Portanto, além dos alergistas e dermatologistas que acompanham pacientes com DA, os pediatras também desempenham papel importante no manejo desses pacientes.

Embora o termo atopia esteja presente no nome, enfatizando a predisposição hereditária para desenvolver resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE, as alterações da barreira cutânea e o envolvimento de outros mecanismos imunológicos têm contribuído para um melhor entendimento da DA³. O melhor conhecimento desses outros mecanismos tem resultado no conceito do acometimento sistêmico na DA que explica os novos achados de associação da DA com condições não alérgicas sistêmicas, incluindo obesidade, doenças cardiovasculares, autoimunidade e malignidades⁴.

Da mesma forma que as outras doenças atópicas, a prevalência da DA aumentou nas últimas três décadas com uma distribuição predominante em lactentes, haja vista que 60% dos casos ocorrem no primeiro ano de vida^{5,6}. No estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, que avaliou escolares e adolescentes, foi detectado um aumento da prevalência da DA em alguns centros no Brasil, de acordo com o parâmetro da presença de eczema flexural, comparando os dados obtidos em 2003 com os de 2012⁷. A investigação do aumento

da prevalência da DA tem sido pesquisada com ênfase maior na interação entre fatores genéticos predisponentes à DA e fatores ambientais e/ou exacerbantes, tais como: exposições maternas durante a gestação, irritantes de contato com a pele, clima, poluentes, fumaça de tabaco, “água dura”, vida urbana e rural, e dieta⁸⁻¹⁰. As exposições ambientais podem desempenhar um papel importante no curso da dermatite atópica através de alterações epigenéticas, onde ocorrem alterações no componente genético celular, tais como metilação do DNA e a formação de microRNA ao nível de componentes da resposta imune ou da estrutura da pele¹⁰. A identificação desses fatores de risco é fundamental na seleção de estratégias futuras eficazes no controle da DA.

O melhor conhecimento da dermatite atópica, além de resultar em benefícios na condução dos pacientes afetados com essa condição, tem impacto no estudo dos processos de sensibilização atópica de modo geral, e pode influenciar outras doenças do espectro atópico. Embora a dermatite atópica tenha sido acrescentada no conceito original de atopia dez anos após a introdução desse conceito, em geral os sinais clínicos de DA surgem antes da asma e rinite alérgica, caracterizando a história natural das manifestações atópicas, ou seja, a marcha atópica¹¹. Seguindo esse conceito, a criança apresenta DA nos primeiros meses de vida, algumas vezes acompanhada de alergia alimentar, que é sucedida pela sensibilização aos aeroalérgenos acompanhada de sintomas respiratórios e, após a melhora dos sintomas cutâneos, surgem a asma e rinite^{11,12}. A importância desse processo já foi estabelecida há vários anos, quando foi demonstrada

1. Professor Associado do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

maior frequência de asma e rinite conforme a gravidade da dermatose, assim como em estudo de coorte prospectiva onde a metade das crianças com DA desenvolveram alergia respiratória aos cinco anos^{11,13}. Recentemente, outros dois estudos de coorte prospectiva mostraram que a sensibilização com alimentos, independente da sensibilização de aeroalérgenos, aumentou o risco de subsequente desenvolvimento de asma e rinite alérgica¹⁴. Esses achados enfatizam a importância da alergia alimentar precoce na marcha atópica, além de sugerirem que estratégias de prevenção na alergia alimentar têm o potencial de reduzir o desenvolvimento das doenças alérgicas respiratórias.

A natureza hereditária da dermatite atópica é bem conhecida há vários anos, com diversos estudos de *linkage* relacionando regiões do cromossoma humano com algum aspecto da dermatite atópica e outras doenças alérgicas^{15,16}. As novas tecnologias de sequenciamento genético têm sido cada vez mais utilizadas, particularmente as análises de exoma. A maior parte dos genes associados à DA são o da filagrina e os genes da via de sinalização da resposta imune tipo Th2^{17,18}.

Atualmente, duas hipóteses têm sido consideradas na origem da dermatite atópica. Na primeira, ocorreria uma disfunção da barreira cutânea, sendo denominada “de fora para dentro” (*outside-inside*), ao passo que na segunda, haveria uma alteração imune primária desencadeando a resposta inflamatória “de dentro para fora” (*inside-outside*)¹⁰. Apesar dessas hipóteses representarem vias contrárias, alguns estudos têm indicado uma combinação delas em intensidades diferentes em subgrupos de pacientes¹⁰. A barreira cutânea e seus componentes celulares, de natureza lipídica, pH cutâneo e a flora bacteriana residente têm sido amplamente estudados, sendo demonstrada a importância da sua integridade para impedir a penetração de agentes sensibilizantes e irritantes e prevenir a perda excessiva de água trans-epidérmica (*Transepidermal Water Loss - TEWL*)^{3,19}. Diversas alterações têm sido encontradas na DA em um desses componentes da barreira cutânea, elucidando a patogenia da doença, assim como permitindo a adoção de abordagens terapêuticas direcionadas¹⁹. A disfunção da barreira cutânea pode ser herdada ou adquirida após exposição a irritantes e perturbações mecânicas²⁰. A principal alteração genética associada com a disfunção da barreira cutânea consiste nas mutações com perda de função no gene da filagrina, que afetam de 20 a 50% dos pacientes com DA, re-

sultando em risco maior para desenvolver DA e com maior gravidade¹⁹.

Os novos estudos das alterações imunológicas encontradas na DA expandiram o conceito anterior da dicotomia Th2/Th1, com a participação de outros componentes da resposta imune e novas citocinas e mediadores²¹. Dessa forma, a resposta imune inata desempenha papel importante através dos receptores *Toll like* (TLRs), além da participação das células linfoides inatas Th2. A resposta imune Th22 e Th17 também fazem parte das interações celulares, além de outras citocinas, tal como a IL-31, um importante mediador do prurido. Nesse novo contexto, fatores desencadeantes da DA já bem conhecidos, como o *Staphylococcus aureus*, que geram superantígenos, resultam na diferenciação dos linfócitos em Th2, aumentando a secreção da IL-31, que atua intensificando o prurido e controlando a expressão da filagrina²². Também foi demonstrado que os fungos do gênero *Malassezia* induzem a produção de IgE específica, apresentando correlação com a gravidade da DA em adultos²³. Essas interações no sistema imunológico nos pacientes com DA também podem explicar a possibilidade do mecanismo de autoimunidade mediada por IgE desempenhar algum papel na fisiopatologia da doença²⁴. O reconhecimento de autoantígenos pela IgE específica pode aumentar a inflamação alérgica na ausência de exposição alérgica exógena. Além disso, os autoantígenos também ativam as respostas imunes Th1²⁴.

O diagnóstico de DA ainda é essencialmente clínico, onde o principal sintoma da doença é o prurido. Os pacientes apresentam gravidades diferentes que variam de acordo com a evolução natural da doença e de acordo com a resposta ao tratamento, sendo muito importante a utilização de instrumentos padronizados que possam ser utilizados na prática clínica e particularmente nos diversos estudos clínicos. Atualmente, os melhores instrumentos para avaliar os sinais clínicos da DA são o índice EASI e o SCORAD²⁵. Com relação à parte laboratorial, embora a eosinofilia seja um achado inespecífico, estudo recente mostrou que eosinófilos séricos igual ou superior a 5% dos leucócitos em lactentes, dos quais um dos pais era atópico, foi fator de risco para o desenvolvimento de DA²⁶.

Com relação à avaliação da sensibilização nos pacientes com DA, além dos métodos já amplamente utilizados, como os testes cutâneos de leitura imediata e a determinação dos níveis séricos de IgE específica a alérgenos através do ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientifics, Uppsala, Suécia), dois novos métodos têm

sido utilizados: CRD (sigla do inglês para *Component Resolved Diagnosis*; diagnóstico resolvido por componentes) e o teste de contato para atopia (APT - *atopy patch test*). No CRD é possível investigar a sensibilização direcionada aos componentes moleculares constituintes da fonte alergênica, sendo utilizadas proteínas recombinantes ou purificadas, com identificação mais precisa do alérgeno e avaliação de reatividade cruzada entre fontes alergênicas que compartilham moléculas semelhantes, os panalérgenos^{27,28}. Entretanto, o custo ainda elevado limita o emprego do CRD nos pacientes com DA grave. O APT detecta sensibilização relevante aos alérgenos de ácaros, de animais, de fungos, de polens e de alimentos na ausência de IgE específica²⁹. A resposta positiva ao APT avalia a resposta imune mediada por linfócitos T, ou uma reação de fase tardia mediada por IgE³⁰. O APT com aeroalérgenos está melhor padronizado do que o teste para alimentos e existem várias dúvidas quanto ao tipo de alérgeno que deve ser utilizado, e a quantidade do mesmo³¹.

O conhecimento de novos aspectos da fisiopatologia da dermatite atópica tem propiciado novas abordagens terapêuticas. A primeira linha de tratamento consiste no uso racional de hidratantes, em todas as formas da doença^{32,33}. Considerando as diversas apresentações disponíveis com característica distintas, a escolha do hidratante deve ser individualizada. Os hidratantes devem ser aplicados em quantidades suficientes, em toda a pele, diariamente, e nos períodos de crise devem ser associados ao tratamento anti-inflamatório tópico, seja com corticosteroides ou imunomoduladores, nas áreas com lesões³³. Revisão sistemática recente, além de confirmar a eficácia do uso dos hidratantes, mostrou que o uso regular dos mesmos reduz a necessidade de uso de corticosteroides, além de não encontrar eficácia superior dentre os produtos avaliados³⁴.

Mesmo com os novos conhecimentos da imunologia na dermatite atópica, os corticosteroides e os inibidores da calcineurina, ambos de uso tópico, ainda têm papel importante no controle das crises da doença^{32,33}. Apesar dos corticosteroides apresentarem custo mais baixo, estão associados a maior número de efeitos adversos quando comparados com os inibidores de calcineurina, principalmente quando utilizados durante longos períodos. Portanto, a utilização racional dos corticosteroides é fundamental. Para os pacientes com crises frequentes, o uso desses produtos na terapia proativa (aplicar duas vezes por semana nas áreas que ocorrem lesão) mostrou-se

eficiente em reduzir as crises, em diminuir a gravidade da doença e em reduzir a produção de IgE contra aeroalérgenos³⁵. Desde 2006, o FDA determinou que inibidores de calcineurina (pimecrolimo e tacrolimo) apresentem um aviso na caixa da medicação sobre o risco teórico de malignidades (incluindo linfomas e câncer de pele não-melanoma), porém esta associação não foi observada em revisões e metanálises realizadas desde então³⁶. No controle da infecção bacteriana frequente nos pacientes com DA, além de usos de antibióticos, uma outra abordagem descrita para diminuir os episódios de infecção bacteriana são os banhos de imersão com hipoclorito de sódio a 6%, diluído em 100 litros de água, em três aplicações semanais, durante três meses³⁷.

Nos casos de dermatite atópica grave refratária aos tratamentos tópicos, além das medidas de controle dos diversos desencadeantes, tem se utilizado a imunossupressão sistêmica. Entre os fármacos imunossupressores orais mais frequentemente utilizados na DA estão os corticosteroides sistêmicos, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, e o metotrexato, entre outros. A ciclosporina é a mais utilizada, e a única aprovada para esse tratamento no Brasil³⁸. O racional do uso desses medicamentos imunossupressores consiste principalmente na supressão das células T, porém afetando outros tipos celulares de outros sistemas, resultando no aparecimento de diversos efeitos adversos que podem limitar o uso desses agentes³³.

Outras abordagens terapêuticas utilizadas na DA são a fototerapia e a imunoterapia específica³³. A fototerapia é indicada nos casos graves e também auxiliam na transição de tratamentos imunossupressores sistêmicos, como ciclosporina ou metotrexato, para os tópicos. Os espectros mais empregados são UV-NB (banda estreita, de “narrow band”) e UVA-1. As limitações ao uso do UVA-1 são o custo mais elevado e a necessidade de três a cinco sessões por semana. Já o UVB-NB é indicado para casos crônicos, com lesões liquenificadas e não muito espessas. Seu uso associado aos corticosteroides tópicos e emolientes é seguro, mas há dúvidas sobre os imunomoduladores (tacrolimo e pimecrolimo), pois não se conhece o risco de câncer de pele nesta associação³⁹. O uso da imunoterapia específica para aeroalérgenos apresentam resultados indicativos de eficácia parcial, mas a qualidade dos estudos disponíveis é limitada, gerando recomendação fraca nas revisões sistemáticas⁴⁰.

Considerando os novos conhecimentos da fisiopatologia da dermatite atópica e a necessidade de

terapias mais eficazes e seguras nos casos refratários às terapias habituais, diversos imunobiológicos e moléculas inibidoras de vias específicas têm sido avaliados nesses pacientes nos últimos anos²¹. Em março de 2017, o primeiro imunobiológico aprovado pelo FDA para uso em pacientes adultos portadores de dermatite atópica foi o Dupilumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal dirigido para a subunidade α do receptor de IL-4 (IL-4R α) antagonizando a ação de ambas IL-4 e IL-13²¹.

Diante do progresso no conhecimento dos diversos aspectos da dermatite atópica e da relevância dessa dermatose, nesse número do AAAI foi realizada revisão e atualização do “Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria”, publicado em 2006, por grupo de alergologistas, dermatologistas e pediatras especializados no tratamento de pacientes com DA. Essa revisão e atualização foi dividida em duas partes, ambas publicadas simultaneamente neste fascículo. Na parte I, foi elaborado um documento prático com foco nos mecanismos envolvidos na DA e nos possíveis fatores de risco associados à sua apresentação, bem como sobre a avaliação subsidiária disponível para a identificação dos fatores associados à DA. Na parte II, o foco principal foi a abordagem terapêutica, com revisão dos esquemas de tratamento disponíveis e empregados no acompanhamento de pacientes com DA, além da análise de terapêuticas futuras, como os agentes imunobiológicos que em breve estarão à disposição para o tratamento de formas mais graves e/ou refratárias da dermatite atópica.

Referências

- Hanifin JM, Reed ML, Eczema P. Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007;18:82-91.
- Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014;25:107-14.
- 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*. 2016;138:336-49.
- Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137:18-25.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7:e39803.
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:947-54.
- Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Paes Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):30-5.
- Weidinger S, Gupta AK. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
- Wandalsen GF, Camelo-Nunes ICC, Naspitz CK, Solé D. Fatores de risco para eczema atópico em escolares. *Rev Inst Matern Infant Pernamb*. 2005; 5:19-25.
- Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15-20.
- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112 (suppl):S119-27.
- Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*. 2015 Mar 24;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.24642.
- Ben-Gashir MA. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:349-56.
- Alduraywish AS, Standl M, Lodge CJ, Abramson MJ, Allen KJ, Erbas B, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):30-7.
- Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):901-7.
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19;12:52. eCollection 2016 Oct 19.
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19;12:52. eCollection 2016 Oct 19.
- Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):784-9.
- Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:350-8.
- Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):389-99.
- Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:65-76.
- Travers JB. Toxic interaction between Th2 cytokines and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2069-71.
- Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundeberg L, Cramer R, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PLoS one*. 2016;11(5):e0156077.
- Cipriani F, Ricci G, Leoni MC, Capra L, Baviera G, Longo G, et al. Autoimmunity in atopic dermatitis: Biomarker or simply epiphenomenon? *J Dermatol*. 2014;41:1-8.
- Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P. Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1337-47.

26. Rossberg S, Gerhold K, Geske T, Zimmermann K, Menke G, Zaino M, et al. Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:702-8.
27. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
28. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide.
29. Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Cur Allergy Asthma Rep.* 2004;4:285-9.
30. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:S99-S108.
31. Visitsunthorn N, Chatpornvorarux S, Pacharn P, Jirapongsananuruk O. Atopy patch test in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:668-73.
32. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139: S49-57.
33. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:729-47.
34. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017 Apr 22. doi: 10.1111/bjd.15602. [Epub ahead of print].
35. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol.* 2016;43(11):1283-92.
36. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC pediatrics.* 2016;16:75.
37. Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali FE. Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):308-15.
38. Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 285/2013, Brasília, agosto de 2013. Ciclosporina. Disponível em www.agu.gov.br/page/download/index/id/23707821. Acessado em 28 de abril de 2017.
39. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):607-13.
40. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, García Núñez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016, Issue 2. Art. No.: CD008774. DOI: 0.1002/14651858.CD008774.