

USO DE INIBIDORES DA CALCINEURINA NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

USE OF CALCINEURIN INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Daniela Fracaro Lombardi Augusto

Farmacêutica com habilitação em Análises Clínicas, Alimentos e Indústria pela PUC-PR cursando
Especialização em Imunologia Clínica no IBPEX.

João Luiz Coelho Ribas

Doutor em Farmacologia-UFPR, Professor- Grupouninter, Universidade Positivo
jlcribas@yahoo.com.br

Resumo

A dermatite atópica é uma doença de pele crônica e recidivante, caracterizada pelo intenso prurido, pele seca e pela disfunção da barreira cutânea. Os inibidores da calcineurina são medicamentos “poupadores de corticoides”, bem tolerados pelos pacientes, e que atuam topicamente diminuindo a função do linfócito. **Objetivo:** Revisar o uso dos inibidores da calcineurina no tratamento da dermatite atópica, em especial os mecanismos de ação, segurança, eficácia, efeitos sistêmicos e riscos de desenvolvimento de câncer. **Métodos:** pesquisa de artigos publicados principalmente no Pubmed a respeito da dermatite atópica e inibidores da calcineurina desde 2000 até hoje. Foram também consultadas as bulas desses medicamentos e o site oficial da Food and Drug Administration. **Resultados:** Os dados mostram que os inibidores da calcineurina são eficientes no tratamento da dermatite atópica infantil e em adultos, em graus leve a grave, proporcionando uma diminuição do número de crises e, diminuindo também, a necessidade do uso de corticoides tópicos. Apresentam boa tolerabilidade apesar de alguns poucos efeitos adversos locais.

Palavras-chave: Inibidores da calcineurina. Tacrolimo tópico. Pimecrolimo tópico. Dermatite atópica.

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic and recurrent skin disease characterized by intense itching, dry skin and the dysfunction of the skin barrier. Calcineurin inhibitors are "corticoid sparing" drugs well tolerated by patients, and which act topically diminishing the function of the lymphocyte. **Objective:** To review the use of calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis, especially the mechanisms of action, safety, efficacy, systemic effects and cancer development risks. **Methods:** Read articles published mainly at Pubmed about atopic dermatitis and calcineurin inhibitors from 2000 to today. The inserts of such medicines were checked at the U.S. Food and Drug Administration official website. **Results:** The data show that the calcineurin inhibitors are effective in treating atopic dermatitis in children and adults from mild to severe gravities, providing a decrease in the number of seizures, and reducing the need for the use of topical corticosteroids. They also have good tolerability although a few local side effects

Keywords: Calcineurin inhibitors. Topic tacrolimus. Topic pimecrolimus. Atopic dermatitis.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica acomete principalmente a população pediátrica. É uma dermatose inflamatória, de caráter crônico e recidivante. Em torno de 60% dos pacientes desenvolvem a doença no primeiro ano de vida e 90% antes dos 5 anos. Somente 25% dos casos persistem na idade adulta, sendo que nestes pacientes, observa-se associação com eczema flexural precoce e alergia respiratória. A etiologia da dermatite atópica é muito complexa e é resultado de interações entre suscetibilidade genética e fatores ambientais. A expressão da doença envolve a interação de múltiplos genes. Quando pais e mães apresentam dermatite atópica, a chance de o filho desenvolver a doença é cerca de 70%. (CASTRO, A. P. B. M. et al, 2006).

A doença pode ser de difícil controle e tratamento pois necessita de uma série de variadas abordagens terapêuticas para restauração da barreira cutânea e controle da inflamação. Isso acarreta em alguns transtornos na estrutura familiar pois a dermatite atópica afeta o sono, desempenho escolar, atividades de lazer e trabalho, além de necessitar de bastante tempo do dia para seus cuidados. Devido à frequente frustração com o tratamento, cientistas buscaram novas opções para uma terapia efetiva. O diagnóstico é principalmente clínico e também podem ser realizados exames que auxiliam na determinação dos fatores desencadeantes da dermatite atópica. (PALMER, Christine M., et al, 2008; SCHACHNER L. A., et al, 2005; CASTRO, A. P. B. M., et al, 2006; CAVADAS, L. F., PIREZ, V., 2010).

Com a necessidade de utilizar medicamentos que controlem com eficácia o processo inflamatório da doença surgiram os inibidores tópicos da calcineurina. Esses medicamentos são bem tolerados e possuem menos efeitos adversos (inclusive a longo prazo) do que os corticosteroides que são ainda os fármacos de primeira escolha no tratamento e acompanhamento da dermatite atópica. (PALMER, Christine M., et al, 2008; CASTRO, A. P. B. M., 2006).

A DERMATITE ATÓPICA

É caracterizada por intenso prurido e xerose cutânea, além de hiperatividade cutânea e lesões eczematosas que variam de acordo com a idade e o grau da doença. Podem ser agudas – com presença de eritema vivo, edema, vesículas e exsudação - eczema subagudo – com eritema róseo e descamação - e eczema crônico – liquenificação, alteração da espessura da pele (MARTINS, L. E. A. M. e REIS, V. M. S., 2011). É a doença crônica mais frequente na pediatria, podendo acometer até 20% dessa população e envolve características genéticas e alterações imunológicas na pele (CASTRO, A. P. B. M., 2006,).

Ocorrem duas alterações importantes na dermatite atópica, que são as disfunções da barreira epidérmica e a imunológica. Os sinais e sintomas apresentados pelo paciente são consequentes da interação das células da pele, como queratinócitos e células de Langerhans, com células do sistema imunológico. Durante a fase aguda, antígenos ativam as células de Langerhans, que são apresentadoras de antígenos. Isso faz com que ocorra estimulação de linfócitos Th2 com produção de IL-4 e IL-5, que promove a migração de eosinófilos, e IL-13 que faz indução de crescimento celular. Essas interleucinas induzem os linfócitos B a produzirem IgE, e também à expressão de moléculas de adesão vascular, responsáveis pela infiltração de eosinófilos e aumento do processo inflamatório. Durante a fase crônica ocorre interação entre as células de Langerhans e macrófagos, com liberação de IL-1, que estimula linfócitos Th2 a produzirem mais IL-4, IL-13, IL-5 e fator liberador de histamina. (SIMÃO, H. M. L., 2014).

Os queratinócitos podem ser lesados tanto pelo trauma do ato de coçar como pelo aumento de sua apoptose, gerando espongiose (edema intercelular), que é uma característica histológica típica da lesão eczematosa. (CASTRO, A. P. B. M., et al, 2006).

A maioria dos pacientes pediátricos com dermatite atópica, possuem elevação dos níveis de IgE e um perfil bem definido de doença alérgica. Ainda, está fortemente associada a outras manifestações alérgicas, como asma e rinite, o que

evidencia ainda mais seu caráter inflamatório aliado ao comprometimento imunológico. (CASTRO, A. P. B. M., 2006; MANDELIN, Johanna, et al, 2010)

As duas subpopulações de células dendríticas presentes na pele, as células de Langerhans e as células dendríticas presentes no epitélio, denominadas IDEC (*inflammatory dendritic epidermal cells*), apresentam, em sua superfície, receptores de alta afinidade para IgE, e facilitam a ativação de linfócitos T. (CASTRO, A. P. B. M., 2006)

Alguns cuidados são fundamentais no tratamento da dermatite atópica, como, por exemplo, o afastamento de fatores agravantes e/ou desencadeantes, uma ótima hidratação da pele e controle da inflamação. Banho rápido e morno, com uso de sabonetes neutros apenas nas partes críticas do corpo é uma das principais orientações para que seja possível a manutenção da integridade da barreira cutânea. Se a pele se mantiver hidratada é possível diminuir o prurido e inflamação pois a xerose da pele estimula o prurido e consequente escoriação com formação de microfissuras que facilitam a entrada de patógenos, agentes irritantes e alérgenos. O controle da inflamação da pele é importantíssimo no tratamento da dermatite atópica e pode ser realizado pelo uso de corticosteroides tópicos e/ou inibidores da calcineurina, também de uso tópico. (CASTRO, A. P. B. M., et al, 2006)

Outros cuidados às vezes necessários, são o uso de anti-histamínicos para alívio e diminuição do prurido e, em alguns casos, uso de corticosteroides sistêmicos e fototerapia. (SCHACHNER, L. A. et al, 2005; CASTRO, A. P. B. M., et al, 2006)

A dermatite de contato é outro acometimento da pele. É uma reação de hipersensibilidade cutânea do tipo tardio, mediada por células T hapteno - específicas. Também é caracterizada por alteração da imunidade local. Porém, o processo se inicia após a sensibilização a um alérgeno de contato ou a uma substância que funciona como hapteno, como medicamentos de uso tópico, cosméticos, resinas, entre outros que podem causar lesão cutânea. O uso precoce de esmaltes, tinturas de cabelo, cosméticos e outras substâncias pela população infantil, tem contribuído para o aumento da incidência dessa dermatite. (HENNINO, Ana, et al, 2005; CASTRO, A. P. B. M., 2006)

A base do tratamento farmacológico da dermatite atópica são os corticosteroides. Seus efeitos adversos limitam o uso prolongado, porém em um curto prazo são bem tolerados e muito eficazes. Os efeitos adversos mais frequentes nos locais de aplicação são hipopigmentação da pele, atrofia cutânea, estrias, foliculite e infecções secundárias. O uso desses medicamentos deve ser feito com cautela em crianças pois, devido à razão entre a superfície corporal de aplicação do corticoide e a massa corporal, elas são mais suscetíveis aos efeitos sistêmicos, como, por exemplo, Doença de Cushing e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Além disso, o uso de corticoides deve ser evitado na face, principalmente em volta dos olhos, em mucosas e áreas intertriginosas. (SCHACHNER, L. A. et al, 2005)

INIBIDORES DA CALCINEURINA

Diferentemente dos corticoides, os inibidores da calcineurina não afetam as células de Langerhans e não reduz o número de linfócitos T nas células sadias da pele. (CARR, Warner W., 2013). O principal sítio de ação dos inibidores da calcineurina é o linfócito T, prevenindo sua ativação e suprimindo a liberação de citocinas inflamatórias (GONTIJO, Bernardo, et al, 2008). São eles: a ciclosporina, o pimecrolimo e o tacrolimo.

A calcineurina é uma proteína que fica no citoplasma de várias células, inclusive linfócitos e células dendríticas e, depois de ativada, atua como um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias. Essa ativação é cálcio dependente e inclui ainda as proteínas calmodulina e imunofilinas. Cada uma das três drogas se liga a uma imunofilina diferente (por diferenças de afinidade) e isso faz com que elas apresentem diferentes potência e ação (LIMA, Hermênio Cavalcante, 2007). O tacrolimo tem afinidade com a proteína FK506-binding e o pimecrolimo com a FKBP-12 (macrofilina 12). A ciclosporina tem afinidade com a ciclofilina e tem ação sistêmica. Devido a algumas características farmacológicas da ciclosporina, não foi possível conseguir que ela apresentasse uma boa eficácia com uso tópico. (SIMPSON D., NOBLE S, 2005)

Quando as moléculas de tacrolimo e pimecrolimo entram no citoplasma dos linfócitos, ligam-se às imunofilinas (FK506 e FKBP-12). Em seguida, formam um complexo com cálcio, calmodulina e calcineurina. Essa ligação inibe a atividade da fosfatase da calcineurina. Uma vez que a calcineurina é inativada antes que ela ative o NFAT (fator nuclear das células T ativadas), há um bloqueio na transcrição dos genes das citocinas nas células T. O NFAT é um fator de transcrição necessário à expressão dos genes da IL-2, IL-4, TNF e outras citocinas. É uma serina fosforilada presente de forma inativa no citoplasma dos linfócitos T. A calcineurina, que é uma proteína fosfatase dependente do cálcio-calmodulina, é quem ativa o NFAT (desfosforilação) para que ocorra a sua translocação para dentro do núcleo impedindo a união com a sua subunidade nuclear. Dessa forma, na ausência desse passo, os linfócitos T ficam impedidos de sintetizar e secretar citocinas, diminuindo a inflamação e quebrando a cadeia de eventos que resulta nos sinais e sintomas da dermatite atópica (ABBAS, Abul K, et al, 2012; GONTIJO, Bernardo, et al, 2008).

O tacrolimo foi descoberto em 1987 no Japão e é um macrolídeo produzido por uma bactéria chamada *Streptomyces tsukubaensis*. Foi introduzido no mercado como um medicamento de uso sistêmico para pacientes transplantados por ser imunossupressor. Sua formulação para uso tópico fornece benefícios como imunomodulador local e não produz efeitos colaterais sistêmicos. Foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em dezembro de 2000 e está disponível na forma de pomada a 0,03% e 0,1% (Protopic). É indicado para tratamento de dermatite atópica moderada a severa quando não há resposta suficiente ou tolerância ao tratamento convencional com corticoides tópicos. Usado duas vezes ao dia por três semanas e então uma vez por dia até desaparecerem os sintomas. Pode também ser usado, em menor frequência (duas vezes por semana), para prevenir o retorno das lesões em períodos de melhora da pele. Aprovado para uso entre 2 e 16 anos na concentração de 0,03% e acima dessa idade a 0,1%. (BERGER, Timothy G., et al, 2006).

O pimecrolimo é um macrolídeo sintetizado derivado da ascomicina, uma substância monolactâmica produzida pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*. Está disponível na forma de creme a 1% (Elidel) e é indicado para tratamento de

dermatite atópica leve a moderada, usada duas vezes por dia até, no máximo, por seis semanas. Aprovado para uso acima de 2 anos de idade. (GUTFREUND, Katarzyna, et al, 2013). No Brasil, o pimecrolimo pode ser indicado a partir dos três meses de idade. (SIMÃO, H. M. L., 2014).

Para que a eficácia desses medicamentos possa ser determinada foram usados vários parâmetros nos estudos realizados: redução do percentual da área de superfície corporal afetada, impressão clínica, impressão do paciente e redução do prurido. Os instrumentos mais utilizados são: EASI (eczema and severity index) – redução do índice de área e gravidade do eczema; SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis) – envolve aspectos subjetivos e relacionados à intensidade do prurido e ao comprometimento do sono; BSA – porcentagem da área de superfície corporal afetada; IGADA – escala de avaliação global da resposta clínica pelo médico. (SCHACHNER, L. A. et al, 2005; GONTIJO, Bernardo, et al, 2008; ORANGE, A. P. et al, 2007).

Dois estudos multicêntricos e duplo cego para avaliar a eficácia e segurança do tacrolimo pomada 0,03% em pacientes pediátricos, usada duas vezes por dia por seis semanas, mostram que a taxa de sucesso (clareamento total - melhora clínica de 100% ou melhora excelente – superior ou igual a 90%) no tratamento da dermatite atópica é importante. Um deles no Brasil (GONTIJO, Bernardo, et al, 2008) envolvendo 174 pacientes de 2 a 10 anos com dermatite atópica leve a grave, concluiu que a taxa de sucesso foi de 33% dos pacientes. Outro, nos Estados Unidos, envolvendo crianças com idade de 2 a 15 anos com dermatite atópica leve a moderada, em monoterapia com tacrolimo 0,03%, concluiu que a taxa de sucesso foi de 50,6%, além de demonstrar que, até o quarto dia de tratamento, houve significativa redução no prurido das lesões (SCHACHNER, L. A. et al, 2005).

KYLLÖNEN, H. et al, 2004, descobriram que a terapia com tacrolimo pomada 0,1% por um longo período (1 ano), reverte a atrofia de pele causada por corticoide pois aumenta a síntese de colágeno. Um grande ganho para pacientes que por muito tempo fizeram uso de corticoides e sofreram com seus efeitos a longo prazo.

O tacrolimo 0.1% foi melhor do que o acetato de hidrocortisona em áreas de cabeça e pescoço em um estudo com 80 pacientes adultos com dermatite atópica moderada a severa, porém, para troncos e extremidades, foi tão eficaz quanto o corticoide. A superfície corporal afetada, gravidade do eczema, perda de água pela epiderme diminuíram nos meses 6 e 12 mostrando que o tacrolimo foi muito mais efetivo do que o corticoide no 6 mês. Ambos tratamentos diminuíram significativamente a perda transepidermica da água - TEWL (provavelmente por diminuir a inflamação). O tempo de uso de corticoide foi superior ao considerado seguro e sinais de atrofia da pele foram observados em 2 pacientes. Um dos efeitos nocivos do corticoide é que ele pode prejudicar a barreira da pele. E a principal diferença entre ele e o tacrolimo, é que o segundo pode ser usado por um longo período sem diminuir a síntese do colágeno e, assim, não prejudica a integridade estrutural da pele. (MANDELIN, Johanna, et al, 2010).

Dois estudos sugerem que o uso intermitente a longo prazo de tacrolimo na dermatite atópica leva a melhorar não apenas a condição clínica, mas também a diminuir a IgE em até 1 ano. (REITAMO S., et al, 2008, e REITAMO S. et al, 2000).

PALLER, Amy S., et al, fizeram um estudo para comparar a eficácia da pomada de tacrolimo e do pimecrolimo em creme em adultos e crianças e verificaram que o tacrolimo tem maior eficácia em ambos além de ter um início de ação mais rápido do que o pimecrolimo. Os efeitos adversos relatados são semelhantes entre eles.

Um outro estudo multicêntrico e randomizado envolvendo adultos e crianças com dermatite atópica e previamente tratados com corticoides, também comparou o pimecrolimo creme com o tacrolimo pomada e obteve resultados parecidos com relação à melhor eficácia do tacrolimo frente ao pimecrolimo. (KIRSNER, R. et al, 2010).

Ainda sobre o pimecrolimo creme 1%, um estudo feito em 200 adolescentes e adultos, usou pimecrolimo em 101 deles e veículo em 99, intolerantes ou não responsivos à corticoterapia, por seis semanas. Mostrou que o pimecrolimo foi significativamente mais eficaz do que o veículo após seis semanas de tratamento usando o medicamento duas vezes ao dia. No oitavo dia de tratamento, cerca de

20% dos pacientes tratados com pimecrolimo já estavam próximos ao clareamento total das lesões faciais. Lesões de cabeça e pescoço tiveram uma melhora em, pelo menos, 60% dos pacientes no final de seis semanas e também já mostravam significativa diferença no oitavo dia de tratamento. Foram observadas também uma grande melhora no prurido causado pela dermatite atópica e na atrofia cutânea e telangiectasia que alguns pacientes apresentavam por conta do uso de corticosteroides tópicos. (MURRELL, D.F., et al, 2007).

SEGURANÇA

Existe uma preocupação com o possível desenvolvimento de neoplasias relacionadas ao uso desses medicamentos e em março de 2005 a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um alerta sobre o potencial risco de câncer pelo uso de Protopic e Elidel. Essa preocupação foi baseada em estudos realizados em animais e casos isolados relatados de neoplasias em adultos e crianças. Os estudos foram feitos em três diferentes espécies de animais e as doses utilizadas foram maiores do que as geralmente usadas por pacientes. Nesses animais, o risco de câncer aumentou com o aumento da dose e duração de seu uso. (*Public Health Advisory for Elidel and Protopic*, 2005).

A FDA recomendou algumas considerações em relação ao uso de Protopic e Elidel: usá-los apenas como segunda opção de tratamento, para paciente não responsivos a outros tratamentos, por um curto período e intermitentemente; evitar o uso em crianças menores do que 2 anos de idade por propiciar maior risco de infecções no trato respiratório superior; fazer uso apenas por um curto período e não contínuo por não ser conhecida a segurança de seu uso em longos períodos; não fazer uso em pacientes com comprometimento do sistema imunológico; usar uma quantidade pequena, apenas o necessário para melhorar os sintomas dos pacientes pois, em animais, o risco de câncer aumentou com o aumento da dose e duração de seu uso. (*Public Health Advisory for Elidel and Protopic*, 2005).

A FDA afirmou ainda, que seriam necessários dez anos ou mais para poder determinar a relação de um câncer ao uso dessas substâncias. Sendo assim, não

recomendou a suspensão dos medicamentos, mas recomendou que os pacientes fossem sempre alertados pelos seus médicos sobre os possíveis riscos envolvidos e em janeiro de 2006 anunciou a necessidade de uma alteração na rotulagem desses medicamentos: uma caixa de alerta sobre a possibilidade de risco de câncer e também um Guia Médico a ser distribuído pelos médicos a cada prescrição feita para garantir que os pacientes estivessem conscientes das possíveis reações adversas, o que são esses medicamentos, como usá-los entre outras informações.(Public Health Advisory for Elidel and Protopic, 2005; Elidel Medication Guide; Protopic Medication Guide). Várias equipes multidisciplinares se posicionaram contra esse alerta alegando que esses estudos utilizaram doses muito mais altas dos medicamentos do que as normalmente usadas pelos pacientes e que não eram suficientes para gerar um alerta. (American Academy of Dermatology issues statement in response to FDA decision related to two eczema medications, 2005).

Em setembro de 2010 o FDA lançou um documento e em maio de 2011 um adendo, falando novamente sobre riscos de câncer relacionados a esses medicamentos no qual após uma revisão sobre 5 estudos e 1 abstract somando um grande volume de dados, concluíram que ainda pode haver uma possibilidade de associação do uso de tacrolimo e pimecrolimo e um aumento do risco de linfoma, que a causalidade é difícil de ser determinada e que a segurança do uso a longo prazo desses medicamentos continua em questão principalmente para a população pediátrica. (Calcineurin Inhibitor Pediatric Literature Review, 2010; Addendum: Update on Calcineurin Inhibitor Pediatric Literature Review, 2011).

Os diversos estudos publicados mostram que os inibidores da calcineurina apresentam alguns efeitos adversos locais. Os principais são a sensação de ardor e prurido além de infecções de pele que aparecem em menor frequência. Em alguns casos, a sensação de ardência e prurido levaram ao abandono do uso do medicamento. Ainda assim, geralmente são bem tolerados pelos pacientes. (GONTIJO, Bernardo, et al, 2008; MANDELIN, Johanna, et al, 2010; SCHACHNER L. A., et al, 2005; KEMPERS S. et al, 2004; KIRSNER, R. et al, 2010).

A sensação de queimação parece estar ligada à gravidade da doença, é no local da lesão e é transitória. Em alguns casos os relatos são de uma curta duração (15 a 20 minutos) e em outros relatos duram muito mais tempo. Essa sensação vai melhorando ao longo do tratamento e após uma semana, em geral, já diminuiu bastante provavelmente pela melhora das lesões. (GONTIJO, Bernardo, et al, 2008; KEMPERS S. et al, 2004)

O prurido e a sensação de queimação nem sempre são concordantes quando comparados o pimecrolimo e o tacrolimo como causador desses efeitos. Quando comparado ao placebo o tacrolimo apresentou resultados estatisticamente parecidos com o veículo utilizado no estudo sendo, por vezes, o maior causador dos sintomas descritos. E quando comparado à corticoterapia apresentou uma porcentagem muito maior de efeitos adversos a curto prazo – ardor e prurido. (MANDELIN, Johanna, et al, 2010; KEMPERS S. et al, 2004; SCHACHNER L. A., et al, 2005).

O pimecrolimo creme 1%, apesar de ter uma melhor tolerabilidade local do que o tacrolimo pomada 0,03%, apresentou porcentagem de efeitos adversos parecida (GONTIJO, Bernardo, et al, 2008; MANDELIN, Johanna, et al, 2010; SCHACHNER L. A., et al, 2005; KEMPERS S. et al, 2004; KIRSNER, R. et al, 2010).

Quanto aos efeitos sistêmicos, uma das preocupações é que o uso prolongado dos inibidores de calcineurina possa causar imunossupressão. Foram realizados alguns estudos para determinar as concentrações de tacrolimo no sangue em pacientes com uso tópico e os níveis encontrados foram baixos. Soter NA. et al, verificaram que o tacrolimus não foi detectado em 80% de 631 pacientes que fizeram uso de tacrolimo 0,03% ou 0,1% duas vezes por dia durante 12 semanas. Além disso, as concentrações das dosagens eram transitórias e também não estavam associadas a efeitos adversos. (SOTER N.A., et al, 2001).

Alguns poucos estudos relacionados com a proteção vacinal foram realizados. Um deles, para verificar a resposta da vacina contra meningite por meningococo do grupo C em crianças de 2 a 11 anos com dermatite atópica moderada a severa, testou um grupo fazendo uso de tacrolimus 0,03%, outro de hidrocortisona e um outro grupo controle normal, concluiu que todos os grupos

produziram anticorpos em titulação compatível com a considerada proteção vacinal na quinta semana e ainda mantiveram essas titulações após seis e sete meses. (HOFMAN T., et al., 2006)

Ainda sobre o efeito do uso do tacrolimo, foi feito um estudo com 23 crianças de 2 a 12 anos por 7 semanas, com pelo menos 10% de área de superfície corporal afetada pela dermatite atópica moderada a severa e tratadas com tacrolimo 0,03%. Na terceira semana de tratamento foram vacinados com a vacina polissacarídica 23-valente contra pneumococo. Nesse estudo, todas as 23 crianças desenvolveram anticorpos como resposta à maioria dos sorotipos de pneumococo. Durante o curso do estudo não foi observada concentração maior do que 1,1 ng/mL de tacrolimo, significando uma mínima absorção da pomada. (STIEHM, E. Richard, 2005).

Um outro estudo realizado, dessa vez com o pimecrolimo 1%, testou os níveis de anticorpos contra tétano, difteria, sarampo e rubéola em um total de 91 pacientes: 15 pacientes fizeram uso de pimecrolimo por um ano e 76 pacientes por dois anos. Comparados aos níveis de anticorpos esperados para as doenças, tanto os pacientes que fizeram uso por um ano como os demais que usaram o pimecrolimo por dois anos obtiveram resultados compatíveis com os níveis esperados para cada doença. Assim, a vacina pode ser considerada eficaz. (PAPP, Kim A., et al., 2005).

Os inibidores da calcineurina afetam diretamente os queratinócitos da pele pois reduzem sua apoptose. Isso reforça a teoria de que esses medicamentos estão relacionados à carcinogênese. Outra questão é que os imunossupressores sistêmicos estão associados com o aumento do risco de câncer. As drogas tópicas, como citado anteriormente, possuem baixa absorção e índice sistêmico e isso se deve ao seu grande peso molecular. (THAÇI D, SALGO R., 2010).

Estudos sobre o risco de câncer após o uso de inibidores da calcineurina ainda são considerados inconclusivos pois, além de não possuírem grande número de pacientes, não possuem grande período de exposição aos inibidores de calcineurina. O risco relativo aos linfomas em uma ampla população com dermatite atópica variou muito em estudos realizados. Quanto ao risco de melanoma ou de

câncer de pele, não há evidências associadas ao uso desses medicamentos e quanto ao linfoma cutâneo de célula T, alguns casos foram diagnosticados erroneamente como dermatite atópica e por isso podem ter superestimado a associação do uso de inibidores da calcineurina com o linfoma. (TENNIS P., GELFAND J. M., ROTHMAN K. J., 2011).

CONCLUSÃO

Para os pacientes que necessitam de outros medicamentos que não os corticoides para tratamento da dermatite atópica, os inibidores da calcineurina representam uma excelente opção já que são causadores de poucos efeitos adversos locais e, que ao longo da melhora das lesões, diminuem consideravelmente e facilitam o seu uso. Diminuem as crises e exacerbação da doença ao longo de 1 ano e podem melhorar a atrofia de pele devido ao aumento da síntese do colágeno. Os outros cuidados relacionados à manutenção da integridade da barreira cutânea, principalmente uma boa e eficiente hidratação, não são menos importantes, pois, são a base de todo o restante do tratamento.

No Brasil, os inibidores da calcineurina são usados para tratamento tanto da dermatite atópica como da dermatite de contato. O tratamento deve seguir as orientações quanto à segurança e recomendado quando o paciente for intolerante ou não apresentar boa resposta aos corticoides, ou ainda, quando as lesões se localizam em áreas que representam maior propensão aos efeitos adversos oferecidos pelos corticoides.

Por serem pouco absorvidos, não apresentam níveis sistêmicos elevados ou significantes e nem interferem na proteção oferecida por vacinas. Ainda assim, há uma grande preocupação em relação ao aumento de risco de alguns tipos de câncer e para isso existe uma farmacovigilância. Os dados existentes não apontam consistentemente para um aumento de casos quando comparados pacientes que fizeram e os que não fizeram uso desses medicamentos. Ainda é necessário mais tempo de avaliação e acompanhamento nesse aspecto.

Os inibidores da calcineurina são bastante estudados pois constituem uma nova classe terapêutica para uso nas doenças inflamatórias da pele. Já existem alguns estudos para seu uso em pacientes com vitiligo, lúpus eritematosos, psoríase, dermatite seborreica, entre outras. (SIMPSON D., NOBLE S., 2005; WELLINGTON K., JARVIS B., 2002) que ainda precisam ser aprimoradas e aprofundadas para que possam ser cada vez mais explorados.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**, 7° ed., Editora Saunders 2012. Disponível em <https://books.google.com.br/books?id=TqbISHVxAKAC&printsec=frontcover&dq=abbas+imunologia&hl=en&sa=X&ei=1r3_VKGBDsWnNt3pgYAJ&redir_esc=y#v=onepage&q=abbas%20imunologia&f=false>. Acesso em: 19/04/2015

Addendum: Update on Calcineurin Inhibitor Pediatric Literature Review. **Site da Food and Drug Administration**. Mai. 2011. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterial/PediatricAdvisoryCommittee/UCM255140.pdf>>. Acesso em: 13/06/2015.

American Academy of Dermatology issues statement in response to FDA decision related to two eczema medications. **Site da American Academy of Dermatology**. 2005. Disponível em: <http://www.aad.org/public/News/NewsReleases/fda_decision.htm>. Acesso em: 10/06/2015.

BERGER, Timothy G., et al. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. **Journal of the American Academy of Dermatology**. Mai. 2006, Vol. 54, nº 5, p. 818 – 823. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962206003148>> Acesso em: 16/06/2015.

Calcineurin Inhibitor Pediatric Literature Review. **Site da Food and Drug Administration**. Set. 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM255139.pdf>> . Acesso em: 13/06/2015

CARR, Warner W., Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. **Pediatric Drugs**. Mission Viejo, CA, USA, Abr. 2013, Vol. 15, p. 303 – 310. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s40272-013-0013-9/fulltext.html>>. Acesso em: 22/04/2015.

CASTRO, A. P. B. M. Inibidores de Calcineurina no Tratamento das Dermatoses Alérgicas. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, Nov.2006, Vol. 82, nº5, p.166 - 172. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000700006>. Acesso em 29/11/2014.

CASTRO, A. P. B. M., et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, Dez.2006, Vol. 29, nº6, p. 268 – 282. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol296/ART_6_06_Guia_Pratico.pdf>. Acesso em 29/11/2014.

CAVADAS, Luís Felipe; Pires, Vera. Dermatite atópica em idade pediátrica – Inibidores da calcineurina ou corticosteroides, qual a melhor opção? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, Lisboa, 2010, Vol. 26, nº5, p. 466 – 472. Disponível em: <<http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path%5B%5D=10779&path%5B%5D=10515>>. Acesso em 02/03/2015.

Elidel Medication Guide. **Site da Food and Drug Administration**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm088587.pdf> >. Acesso em 20/05/2015.

GONTIJO, Bernardo, et al. Avaliação da eficácia e segurança do tacrolimo pomada 0,03% no tratamento da dermatite atópica em pacientes pediátricos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, Set.2008, Vol. 83, nº6, p. 511 – 519. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n6/v83n06a03.pdf> >. Acesso em 29/11/2014

GUTFREUND, Katarzyna, et al. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. **Postepy Dermatology and Allergology**. Jun. 2013, Vol. 30, nº3, p. 165 – 169. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834721/>>. Acesso em 03/05/2015

HENNINO, Ana, et al. Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células TCD8 e das células TCD4 regulatórias. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, Ago. 2005, Vol. 80, nº 4. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962005000400003&script=sci_arttext>. Acesso em: 14/11/2014.

HOFMAN, T., et al. Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. **Archives of Disease in Childhood** Nov. 2006, vol. 91, nº 11, p. 905 – 910. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082951/> > . Acesso em: 29/11/2014

KEMPERS S. et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0,03% in the treatment of pediatric patients with

moderate atopic dermatitis. *Journal of the American Academy Dermatology*. Out. 2004, Vol. 51, nº 4, p. 515 – 525. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962204005511>>. Acesso em: 09/05/2015.

KIRSNER, R. et al. Safety and Efficacy of Tacrolimus Ointment Versus Pimecrolimus Cream in the Treatment of Patients with Atopic Dermatitis Previously Treated with Corticosteroids. *Acta Dermato Venereologica*. 2010, Vol. 90, p58 – 64. Disponível em: <<http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-0748&html=1>> Acesso em: 20/05/2015.

KYLLÖNEN, H. et al, Effects of 1-year intermitente treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in pacientes with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. Helsinki, Finlândia, 2004, Vol. 150, p. 1174 – 1181. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2004.06017.x/full>>. Acesso em: 09/05/2015.

LIMA, Hermênio Cavalcante. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Rio de Janeiro, Jun.2007, Vol. 82, nº3, p. 207 – 221. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v82n3/v82n03a02.pdf>>. Acesso em 29/11/2014

MANDELIN, Johanna, et al. One-year treatment with 0,1% Tacrolimus Ointment versus a Corticosteroid Regimen in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-blind, Comparative Trial. *Acta Derm Venereol*. Helsinki, Finlândia, 2010; 90, p. 170 – 174. Disponível em: <<http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-0803&html=1>>. Acesso em 28/03/2015.

MARTINS, L. E. A. M.; REIS, V. M. S., Imunopatologia da dermatite de contato alérgica, *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011, Vol. 86, nº 3, p. 419 – 433. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n3/v86n3a01.pdf>>. Acesso em: 29/11/2014.

MURRELL, D.F., et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head na neck atopic dermatitis and intolerantf, or dependente on, topical corticosteroids. *British Journal of Dermatology*. Nov. 2007, Vol. 157, nº 5, p. 954 – 959. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x/epdf>>. Acesso em: 16/06/2015.

ORANGE, A. P. et al. Pratical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD, and the three item severity score. *British Journal of Dermatology*. 2007. 157, p. 645 -* 648. Disponível em : <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x/epdf>>. Acesso em 21/04/2015

PALLER, Amy S., et al, Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, compative studies. **Journal of the American Academy Drmatology**. Mai. 2005, Vol. 52, nº5, p. 810 – 822. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096220404229X>>. Acesso em: 09/05/2015

PALMER, Christine M., et al, Stepwise Approach to Topical Therapy for Atopic Dermatitis. **Clinical Pediatrics**. Jun. 2008, Vol. 47, nº 5, p. 423 – 434. Disponível em: <<http://cpj.sagepub.com/content/47/5/423.full.pdf+html>> Acesso em: 28/03/2015.

PAPP Kim A., et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies vaccination. **Journal of the American Academy of Dermatology**. Fev. 2005, Vol. 52, nº 2, p. 247 – 253. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962204022327>>. Acesso em: 05/05/2015.

Public Health Advisory for Elidel and Protopic. **Site da Food and Drug Administration**. Publicação de 10/03/2005. Disponível em: <<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm153956.htm>>. Acesso em 20/05/2015.

Protopic Medication Guide. **Site da Food and Drug Administration**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107848.pdf>>. Acesso em: 20/05/2015

REITAMO S., et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. **British Journal of Dermatology**, Out. 2008, Vol. 159, nº4, p. 942 – 951. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x/full>>. Acesso em: 05/05/2015

REITAMOS S., et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. **JAMA Dermatoly**. Ago. 2000, Vol. 136, nº8, p. 999 – 1006. Disponível em: <<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=190519>>. Acesso em: 05/05/2015.

SCHACHNER L. A., et al. Tacrolimus Ointment 0,03% Is Safe and Effective for the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis in Pediatric Patients: Results From a Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study. **Pediatrics**. Set. 2005, Vol. 116, nº3, p. e334 – e342. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/3/e334.full.pdf+html>. Acesso em 28/03/2015

SIMÃO, H. M. L., Dermatite Atópica. **Documento Científico – Sociedade Brasileira de Pediatria**. Disponível em:

<<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/daportalsbp-helio2014.pdf>>. Acesso em 24/03/2015.

SIMPSON D., NOBLE S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. **Drugs**. 2005; Vol. 65, nº 6, p. 827 - 858. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15819596>>. Acesso em 29/11/2014

SOTER NA, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: part II, safety. **Journal of the American Academy of Dermatology**. Jan. 2001, Vol. 44, nº 1, p. S39 - S46. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145794>>. Acesso em: 05/05/2015.

STIEHM E. Richard, et al. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. **Journal of the American Academy of Dermatology**. Ago. 2005, Vol. 53, nº 2, p. S206 - S213. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962205013472>> acesso em: 05/05/2015

TENNIS P. et al. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. **British Journal of Dermatology**. Set. 2011, Vol. 165, nº 3, p. 465 - 473. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2011.10363.x/epdf>> Acesso em: 05/05/2015.

THAÇI D., SALGO R., Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**. Jan. 2010, Vol. 8, nº 1, p. 52 - 56. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X0900087X>>. Acesso em: 05/05/2015.

THAÇI D., SALGO R., The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. **Acta Dermatovenerol APA**. Jun. 2007, Vol. 16, nº 2, p. 58 - 62. Disponível em: <<http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/thejournalhub/10.15570/archive/acta-apa-07-2/3.pdf>>. Acesso em: 20/05/2015.

WELLINGTON K., JARVIS B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. **Drugs**. Abr. 2002, Vol. 62, nº 6, p. 817 - 840. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200262050-00007>>. Acesso em: 16/06/2015