



ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS AO USO DE CORTICOIDE NA DERMATITE ATÓPICA

AUTORES: GABRIELLE GOMES VIEIRA^{1,A} ; VINICIUS DE ANDRADE OLIVEIRA²

¹Discente da Universidade Anhembi Morumbi / SP, Brasil.

²Docente da Universidade Federal do ABC / SP, Brasil.

RESUMO

As doenças autoimunes ocorrem quando há uma desregulação do sistema imunológico do indivíduo e uma resposta inflamatória é desencadeada a partir do reconhecimento dos antígenos próprios do indivíduo. A dermatite atópica (DA) é uma doença hereditária, alérgica, autoimune que acomete a pele. Ela ocorre principalmente na infância e pode desaparecer até a adolescência. Quando não ocorre, a DA é considerada crônica. Apesar de hereditária, fatores externos como estresse, alimentação, suor entre outros podem agravá-la. A DA é caracterizada por pele seca, ocasionando lesões facilmente, e coceira. Seu tratamento baseia-se em hidratantes para os casos menos graves, enquanto os mais graves com surgimento de feridas são tratados com produtos à base de corticoide, antifúngico e antibactericida. É sabido que o tratamento prolongado à base de corticoide está diretamente associado à diminuição da sensibilidade à insulina, acúmulo de gorduras na região abdominal, rosto e costas, inibição da reabsorção de cálcio, podendo desencadear outros tipos de doenças como diabetes, osteoporose e até depressão. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi buscar na literatura métodos alternativos que poderiam ser utilizados no tratamento. Para tanto, nós realizamos uma busca na base de dados do Pubmed utilizando-nos de palavras-chave que abrangessem o tema autoimunidade, dermatite atópica, tratamento e corticoide. Foram achados vários estudos nos últimos 10 para alternativas de tratar a DA, desde estudos com base genética como na Filagrina, medicamento alternativo, como o aspartame. Porém, o único tratamento bem-sucedido foi com o Dupilumabe, que em 2019 passou a ser aceito no Brasil, sendo menos prejudicial quando comparado ao corticoide. Até então, devido ao seu recente uso, não há muitos dados sobre seus efeitos a longo prazo. Espera-se que o Dupilumabe seja uma alternativa ao corticoide, e que possa tratar a doença sem piorar o organismo, ou que não seja tão agressivo silenciosamente.

Palavras-chaves: autoimunidade, dermatite atópica, tratamento, corticoide e alternativo.

ABSTRACT

Autoimmune diseases occur when there is a deregulation of the host's immune system and an inflammatory response is triggered upon recognition of the self-antigen. Atopic dermatitis (AD) is an inherited autoimmune allergic disease that affects the skin. It occurs mostly in childhood and may disappear during young and young adult period. When

^AAutor correspondente

Gabrielle Gomes Vieira - E-mail: gabriellegomesvieira@gmail.com - ORCID:

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.5>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

it does not occur, AD is considered chronic. Although it is hereditary, external factors such as stress, dietary habits, sweating among others may exacerbate it. The AD is featured by dry skin, which causes itchy and skin lesion easily. Its treatment relies on moisturizers for less serious cases, while the more severe wounds are treated with a single treatment with corticoid, antifungal and anti-bacterial creams and ointments. It is known that prolonged corticoid treatment is directly associated with decreased insulin sensitivity, accumulation of fats in the abdominal region, in the face and in the back, inhibition of calcium reabsorption, and may disclose other types of diseases such as diabetes, osteoporosis and even depression. Based on that, the objective was to seek in the literature methods that could be applied alternatively to the corticoid treatment. Thus, we performed a search in the Pubmed database using keywords that cover the topic autoimmunity, atopic dermatitis, treatment and corticoid. Several studies have been found over the past 10 years for alternatives to treating AD, from genetically based studies such as Filagrina, to alternative drug such as aspartame. However, the most promising treatment was with Dupilumab, which in 2019 was accepted in Brazil, being less harmful when compared to corticosteroids. So far, there is no data regarding long-term impact of this drug due to recent administration for this purpose. Dupilumab is expected to be an alternative to corticosteroids, and to be able to treat the disease without worsening the body or not being so aggressively silent.

Keywords: autoimmunity, atopic dermatitis, treatment, alternative and corticoid.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico, responsável pela homeostasia do corpo, é composto por inúmeras moléculas, células e órgãos que tem uma de suas funções defender o corpo contra “microrganismos patogênicos e substâncias estranhas não infecciosas” [1]. Dentre as células imunes que compõe este sistema encontram-se as células TCD4+ (T helper), compostas pelos subtipos Th1 e Th2. As células Th1 são responsáveis pela defesa contra bactérias intracelulares, respostas pró-inflamatórias, autoimunes e pela secreção de interleucina 2 (IL-2), Interferon γ (IFN- γ) e do fator de necrose tumoral (TNF). Já as Th2 são responsáveis pelas defesas contra os helmintos e bactérias extracelulares, desencadeiam respostas atópicas e anti-inflamatórias, também produtoras de citocinas (IL-4, IL-5, e IL-13), além da produção de IgE pelos plasmócitos e ativação dos eosinófilos. [2] As respostas do padrão Th1 e Th2 são antagônicas, de tal forma que o IFN- γ , modula negativamente a resposta do Th2, já as IL-4 e 10, a do Th1. O sistema imune também é importante na restauração dos tecidos [3], principalmente pelos macrófagos residentes, que realizam, por exemplo, o *clearance* de células apoptóticas, eliminando-as. Outro cenário importante desempenhado pelo sistema imune no controle da homeostase do hospedeiro [4] está na interação entre as células do sistema imune e a microbiota do hospedeiro, sendo está localizada sempre na região de mucosas, como intestino, pulmão, trato genitário e na pele. Desse modo, distúrbios que comprometam a homeostase tecidual diretamente afetam o sistema imunológico, desencadeando processos inflamatórios em diversas doenças. [5]

A tolerância imunológica determina a quais antígenos o

corpo irá reagir. Ela pode ser dividida em central e periférica. Na tolerância central, que ocorre nos órgãos linfoides primários, especialmente no timo, os linfócitos que ainda estão imaturos e reagirem com alta afinidade aos antígenos próprios via MHC (*Major Histocompatibility Complex*), sofrem apoptose. Os que irão para a periferia são os linfócitos T (LT) que reagirem com baixa afinidade (seleção negativa) a antígenos próprios. No caso da tolerância periférica, os linfócitos que eventualmente escaparem e, reconhecerem aos antígenos próprios com alta afinidade, estarão submetidos a mecanismos essenciais para que estas células não sejam ativadas, e resultam de diferentes interações. Os mecanismos de tolerância periférica podem originar-se de uma inatividade funcional da célula ou do apoptose, inclusive por poderem ser ativados repetidamente (mecanismo de exaustão). Pode resultar também na anergia de linfócitos, que ocorre nas células que não receberam os estímulos necessários para serem ativadas quando da sua primeira ativação. Neste último caso, as células apresentadoras de antígenos (APCs) residentes não vão expressar moléculas que auxiliem na estimulação ótima do LT, e desse modo, não ativam os LT. Alguns linfócitos também podem ter uma ligação fraca, e com isso, mesmo migrando para a periferia continuarão ignorantes. As células T reguladoras também podem impedir a ativação desses LT auto reativos na periferia. Os LT que reagem contra os auto antígenos podem ainda apresentar um receptor chamado Fas (CD95), que é um receptor de morte e seu ligante (FasL), portanto, expressa Fas/FasL, ligação gerada devido ao aumento da atividade do LT pela sua ativação, e em uma reação de *feedback* negativo, estimulam uma cascata de caspases e controla a ativação linfocitária. Neste caso, este controle ocorre independentemente da

natureza do antígeno ao qual o linfócito reconheceu e foi ativado. Quando ocorre uma inflamação ou infecção, as APCs podem expressar moléculas co-estimuladoras que auxiliam na ativação ótima dos LT, o que pode acontecer em casos de autoimunidade. Sendo assim, as doenças autoimunes, ainda que multifatoriais, podem ser geradas por uma falha na apoptose ou na inativação desses linfócitos T que apresentam reação contra as substâncias do próprio organismo, por uma exposição a antígenos sequestrados, por falha na seleção negativa via MHC ou na indução dos LT reguladores (T regs), o que leva a danos teciduais. [6];[7]. A autoimunidade é, portanto, quando células T do indivíduo reconhecem antígenos próprios (ex. antígenos da célula B pancreática produtora de insulina, antígenos da bainha de mielina no sistema nervoso) com alta afinidade, pela desregulação no controle da ativação e geração das células T auto reativas, produzindo citocinas inflamatórias e consequentemente lesão tecidual. A extensão do processo inflamatório e/ou a demora no tratamento da doença leva a uma celeridade no processo de perda de função do órgão afetado. Quando os mecanismos acima descritos estão desregulados e, portanto, não desempenham o controle da ativação de células T que reconhecem antígenos próprios com alta afinidade, têm-se instaurada a autoimunidade. Embora se tenha uma literatura extensa acerca das doenças autoimunes, o que provoca a desregulação dos mecanismos e consequente ativação de células T autoreativas ainda não é compreendido. A geração de células T autoreativas está associada a diversas doenças, como por exemplo ao Diabetes Tipo I, Esclerose Múltipla, Lúpus e na Dermatite Atópica.

A dermatite atópica (DA) está no grupo de doenças atópicas, junto a rinite e a asma, e desencadeia produção de anticorpos específicos, como o IgG1 e IgG4.[1];[8] É uma doença crônica inflamatória da pele, multifatorial [9], que tem como característica erupções pruriginosas [10]. A DA também afeta pessoas que já possuem predisposição genética para a doença, e que, portanto, já possuem em seu organismo certa hipersensibilidade por conta do fator genético. Além disso, ela pode ser agravada ou desencadeada pelos alérgenos externos, influenciada pela quantidade de antígeno a que for exposto, a duração da exposição e o ambiente durante a exposição.[1] A DA é presente em qualquer faixa etária, porém 60% dos casos são no primeiro ano de vida, e tem aumentado sua dominância nos últimos 30 anos. [11];[12] Ela pode ser causada como uma reação tardia a algum alérgeno alimentar, ambiental, tecidos como a lã, cosméticos, corantes, produtos em geral, suor e até mesmo o estresse emocional pode desencadear uma crise. Na América Central, a prevalência da DA é de aproximadamente 18,2%, já na Europa, de 14,2%. [13]. Outro fator que influencia a suscetibilidade à DA é a alteração no gene que

codifica a Filagrina (FLG). [14];[15] A Filagrina é uma proteína essencial para a estrutura do envelope cornificado e alinhamento da queratina. Ela é responsável por produzir metabólitos participantes do Fator de Hidratação Natural (FHN), importante para a hidratação do estrato córneo. Com a degradação da Filagrina, tem-se a liberação de moléculas como aminoácidos e derivados, principalmente o ácido urocânico (UCA) e o ácido pirrolidona carboxílico (PCA), que compõem e fazem a manutenção do FHN, assim mantendo o pH ácido.[9] Portanto são fundamentais para a manutenção da barreira cutânea, e como consequência, na hidratação da pele [16];[17]. De 20 a 50% pacientes com DA possuem mutação no gene da Filagrina. [16];[18];[19]. Com isso, conclui-se que pacientes com mutações genéticas na FLG têm um risco maior em desenvolver a DA, com gravidade proporcional a mutação. As alterações nos lipídios não possuem relação com a mutação na Filagrina, mas também influenciam na gravidade da doença.[9]

Como citado acima, a barreira cutânea é um dos fatores determinantes na causa da DA, já que é comum que na doença, ela apresente uma disfunção. A barreira cutânea tem a função de proteger a pele da entrada de substâncias possíveis de causar alguma irritação ou infecções.[9] Está localizada no estrato córneo, que é composto por corneócitos e lipídios.[17] O corneócito é composto por proteínas como por exemplo a Filagrina, e dos lipídios, as ceramidas são as principais responsáveis por reter água no meio extracelular, estas estão em menor quantidade na DA [20]. A causa pode ser tanto o aumento da atividade enzimática ou por conta da baixa produção de ceramidas pelos queratinócitos. [17] O tipo de sabonete, cloro, água quente e tecidos podem acentuar a disfunção da barreira cutânea, e assim, piorar o quadro de DA. Nela, principalmente citocinas inflamatórias derivadas da resposta de célula Th2 e de mastócitos, como por exemplo TNE, IL-4 e outras citocinas, geram uma inflamação nas células endoteliais. As células do tipo Th2, por secretarem IL-4, interagem com linfócitos B e auxiliam no processo de diferenciação de plasmócitos produtores de anticorpos IgE específico aos antígenos. Além disso, a produção de IgE aumenta a atividade de mastócitos, através da ligação dos anticorpos IgE nos receptores FC expressos nos mastócitos, culminando com a sua degranulação e consequente exacerbação e persistência do processo inflamatório, gerando as características clínicas da doença, como a pele extremamente seca com erupções e vermelhidões que coçam. Podem gerar rachaduras, alterações na cor e bolhas. No estágio agudo, A DA apresenta edema e vesículas com vermelhidão na pele (eritema). Na fase crônica torna-se uma placa eritematosa descamativa, com variação quanto a liquenificação.[9] Diferente de outras dermatites, as manifestações não necessariamente

vão aparecer no local de contato com o que gerar a irritação, e podem também não aparecer tão imediatamente como em outras crises alérgicas, que não sofrerão inibição pelos anti-histamínicos. [21];[22]

O tratamento comum para a DA é o uso de corticoides ou corticosteroides há mais de 50 anos. Esses medicamentos são hormônios produzidos naturalmente no córtex adrenal, que se dividem em cortisol, aldosterona e androgênios. As modificações na estrutura do cortisol geram os outros glicocorticoides (naturais ou sintéticos). [23] Essa produção aumenta com a luz, ou seja, sofre influência do ciclo circadiano, fazendo com que ocorra um pico de cortisol quando se acorda. Por exemplo, foi observado que pela manhã, um aumento da intensidade da luz fraca de dentro de casa para luz exterior num dia com nuvens, provocou um aumento significativo dos níveis de cortisol (de 110 para 140 nmol/L). [24] No caso dos corticoides, a estrutura é modificada para que a ação e sua função sejam potencializadas, podendo possuir uma ação curta, como no caso da cortisona, que suprime o Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) de 8 a 12 horas, ou longa como no caso da dexametasona, que dura de 36 a 72 horas. [24]

Eles são indicados principalmente para reduzir a reação inflamatória, já que são capazes de inibir a síntese e a secreção de citocinas, além de outros mediadores inflamatórios, ao mesmo tempo que aumentam as citocinas anti-inflamatórias. [25] O corticoide tem aspectos positivos no tratamento de transplante, porque diminui a probabilidade de rejeição e além disso, suprime a produção de citocinas inflamatórias e, neste caso, pode reduzir os efeitos inflamatórios locais. [26] Entretanto, o seu uso contínuo pode ser negativo por deixar a pessoa mais propensa a infecções por bactérias ou fungos. [27] Quando se avalia o sistema neurológico, existem alterações significativas neuropsiquiátricas em pacientes com uso crônico de corticoide, dentre elas o aumento de pacientes com quadro de depressão e tendência para suicídio, aumento do risco de delírio e manias. [28] Além disso, um estudo feito em 2018 mostrou que mais da metade dos pacientes com DA possuem problemas para dormir, depressão e ansiedade, demonstrando como a doença afeta a qualidade de vida das pessoas [29]. Desse modo, há necessidade de um tratamento não prejudicial e funcional que não agrave o quadro. Para isso, foi visto como a doença ocorre e o que poderia ser utilizado para interromper a crise, de uma forma menos agressiva e prejudicial ao organismo em comparação com o tratamento convencional. Neste trabalho, nós propusemos a realização de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de verificar se há tratamentos alternativos ao uso de corticoide para indivíduos com DA, que possuam os mesmos benefícios contra a inflamação trazidos pelo uso de corticoides, mas

menores efeitos colaterais no longo prazo. Para isso, nós realizamos uma busca na literatura na base de dados do Pubmed, utilizando as palavras-chave [“atopic dermatitis”] AND [“treatment”] AND [“autoimmunity”] combinadas ou não dos artigos publicados nos últimos dez anos. Dessa maneira, nós esperamos que este trabalho traga métodos alternativos de tratamento ao uso de corticoide tanto para a DA como para outras doenças autoimunes, e que no futuro eles possam ser considerados para estudos clínicos como tratamento terapêutico nos pacientes acometidos por essas enfermidades, com diminuição dos seus efeitos colaterais.

OBJETIVO

Avaliar terapias, através da busca na literatura, de alternativas ao tratamento com corticoide para a DA com menores efeitos colaterais.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado a partir da busca de artigos científicos na base de dados do PubMed (disponível em: www.ncbi.nlm.gov/PubMed) dos últimos 10 anos. A busca foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave “atopic dermatitis” AND “autoimmunity” AND “corticoid” AND “treatment” AND “alternative” combinadas entre si.

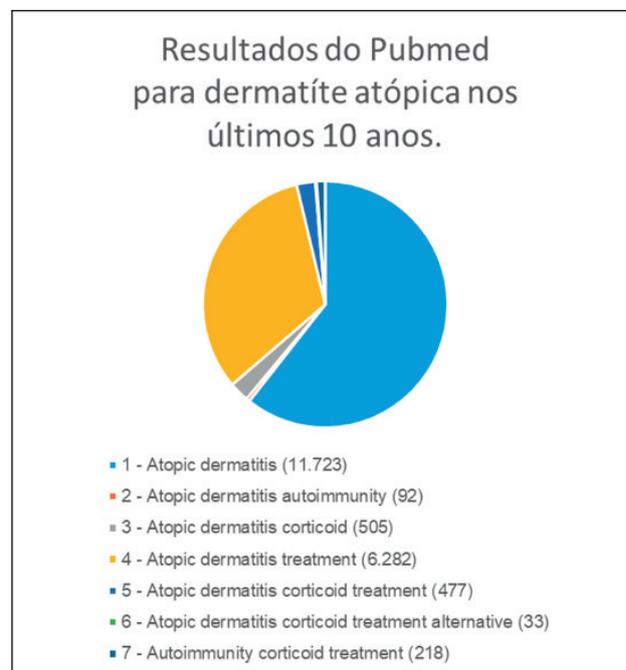


Gráfico 1. Quantidade de Resultados em cada filtro utilizado como pesquisa no PubMed. A quantidade numérica respectiva a cada cor aparece entre parênteses na legenda de cores.

O refinamento da pesquisa para encontrar tratamentos alternativos foi realizado utilizando os seguintes critérios: artigos em inglês com testes em camundongos e/ou humanos nos últimos 10 anos, e estudos teóricos da literatura. Assim, observando os benefícios de cada proposta e as consequências positivas e negativas para o organismo, em comparação ao corticoide. À busca realizada, foram adicionados estudos com o recente tratamento aprovado no Brasil, o Dupilumabe, e analisado da mesma forma. A busca foi realizada no período de janeiro até setembro de 2019.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Foi feita uma busca de dados com as palavras-chave e os critérios de seleção. Após o refinamento, chegou-se em 5 artigos. Dentre estes, 3 foram em animais, 2 humanos. Um resumo com a quantidade de artigos em cada modelo, experimental e humano, está demonstrado no gráfico 1. Os estudos abrangeram diversos componentes para tratamento da DA, desde pesquisas envolvendo a genética, como no caso da Filagrina e da proteína antimicrobiana, passando por estudos com inibição de proteassoma pelo MG132, utilizando o aspartame como medicamento, até chegar no Dupilumabe, o tratamento mais recente, com inibição de interleucinas. Um resumo dos principais tratamentos está demonstrado no **quadro 1**.

Terapias utilizadas em modelos experimentais (camundongos)

Encontramos em modelos de camundongos tratamentos com diversos compostos, os quais descrevemos abaixo:

Inibidor de Proteassoma MG132

O estudo feito em 2018 consistiu em repetidas aplicações de 2,4- dinitrofluorobenzeno (DNFB) em camundongos NC/Nga, para causar uma reação de hipersensibilidade parecida com a que a DA causa em humanos, para observar se o MG132 apresentava efeito terapêutico para ser utilizado na DA. O MG132 é um inibidor de proteassoma, que demonstrou ser capaz de inibir a apoptose com interrupção mitocondrial, via caspase 9. [30] Ele havia sido testado em doenças intestinais anteriormente como um agente inflamatório. [31]

A aplicação do DNFB gerou um aumento de uma molécula mutante na maturação de células dendríticas (CD), e induziu a produção de IFN- γ pelas células TCD8+, gerando um aumento de Th1 e Th17 nos camundongos. Com isso, avaliaram o progresso da doença pelo escore de inflamação, a histopatologia e os níveis séricos de IgE. A DA

evoluiu nos camundongos de 3 a 20 dias, e melhorou por volta do 14º dia com a administração do MG132, mas no 20º dia já não se notava diferença entre os tratados e não tratados, pois houve um pico no progresso nos edemas e erupções.

O resultado com a administração *in vivo* de MG132 foi uma diminuição na superprodução de IgE sérico e da migração dos mastócitos nos camundongos. Também reduziu a quantidade de células Th17, mas manteve as de Th1. Isso resultou em alívio das lesões.

Na administração *in vitro*, houve indução na produção de IFN- γ pelas células TCD8+ auto reativas, mas não pelas TCD4+.

A conclusão obtida foi que, o MG132 aliviava as reações causadas pelo DNFB. Entretanto, poderia gerar imunopatogenese, fazendo com que a DA se torne crônica por conta do efeito colateral causado em aumentar os níveis de Th1 e mantê-los elevados. [32];[33] Diante disso, ele não seria um substituto eficiente ao corticoide já que poderia transformar uma DA moderada em crônica, fazendo com que a administração do corticoide acabasse sendo necessária. Ainda assim, se fosse possível fazer algumas mutações e interferências na administração, de forma que reduzisse o Th1, o MG132 poderia ser considerado novamente como uma alternativa para tratamento.

Aspartame

Utilizando o mesmo modelo citado anteriormente, ou seja, administração de DNFB em camundongos susceptíveis a indução de DA experimental, (linhagem NC/Nga), foi aplicado o aspartame para avaliar o seu efeito terapêutico. É importante ressaltar que o aspartame, além de ser utilizado como adoçante artificial, também possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias parecidas com as de medicamentos não esteroides. [34]

Após a aplicação de aspartame nas doses de 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ e 0.5 mg kg^{-1} , o inchaço causado pelo DNFB foi reduzido, assim como os sintomas da DA e os níveis séricos de IgE, além de inibir a infiltração de células inflamatórias e suprimir a produção de citocinas como a IL-4 e IFN- γ , inibiu também a degranulação e a infiltração de mastócitos. [35]

Nos exames que foram feitos, foi notado que o aspartame aplicado *in vivo* não apresentou alterações genéticas em células progenitoras e maduras da medula óssea ou nas células espermatogonais dos camundongos em doses até 1600 mg kg^{-1} em relação ao peso corporal. [36] Nas doses de 25, 50 e 100 mg kg^{-1} obtiveram efeito analgésico e anti-inflamatório em modelo de monoartrite em outros estudo feito em 2001. [34]

Quadro 1.

Comparação entre os Tratamentos Alternativos ao Corticoide				
Tratamento	Resultados	Reações negativas	Substitui o corticoide?	Referências
Inibidor de Proteassoma MG132	Alívio nas reações causadas pelo DNFB. Diminuição: nível de IgE; migração de mastócitos. Reduziu células Th17. Induziu produção de IFN- γ	Níveis elevados de Th1. Poderia causar imunopatogenese, o que tornaria a DA crônica.	Não.	OHKUZU-TSUKADA, K.; ITO, D.; TAKAHASHI, K.; The Role of Proteasome Inhibitor MG132 in 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice.
Proteína Antimicrobiana S100A12	Maior frequência de reatividade de pacientes com DA grave a S100A12. Sugere interferência na reatividade para prevenir ou curar a DA.	Testes insuficientes para maiores conclusões.	A princípio, não.	MIKUS, M. et al.; The antimicrobial protein S100A12 identified as a potential autoantigen in a subgroup of atopic dermatitis patients
Aspartame	Reduziu: inchaço causado pelo DNFB; sintomas da DA; IgE. Inibiu: células inflamatórias; degranulação; infiltração de mastócitos. Supressão de citocinas. Efeito analgésico e anti-inflamatório	Aumento: TGO e TGP; lesões hepáticas; risco de doenças cardíacas; diabete; derrame; depressão; Alzheimer; esclerose múltipla; câncer... Reduziu: nível de mRNA; proteínas catalíticas	Não.	GUN-DONG, K. et al. Aspartame Attenuates 2,4-Dinitrofluorobenzene Induced Atopic Dermatitis-Like Clinical Symptoms in NC/Nga Mice.
Filagrina	Modelo de epiderme humana: penetração no estrato granuloso, (possui a deficiência de FLG). In vivo feita em camundongos: restauração do fenótipo natural.	Testes insuficientes para maiores conclusões.	A princípio, não.	CARDILI, R.N. et al.; Dermate atópica e filagrina: restaurando barreiras para o controle da doença
Dupilumabe	Anticorpo monoclonal; inibe a sinalização de IL-4 e IL-13. Via injeção subcutânea a cada 15 dias. Sem reação adversa grave.	Reações adversas no local da injeção: conjuntivite; inflamação na parte externa da pálpebra e herpes oral.	Sim	YANG, Ariana; MALLOZI, Márcia; MÓSCA, Ana; GOLDFLUS, Suely. Chega novo remédio contra dermatite atópica. Conheça o problema.

Apesar de parecer um tratamento promissor, o uso do aspartame é muito debatido por ter vários efeitos colaterais. Um estudo publicado em 2017, comparou camundongos Nc/Nga que foram tratados diariamente por 90 dias só com o aspartame com um grupo que foi tratado com aspartame + n-acetilcisteína (NAC). O grupo com tratamento crônico teve um aumento na alanina transaminase (TGP) e do aspartato aminotransferase (TGO), lesões hepáticas, níveis hepáticos de glutathione mais baixos que o normal, assim como o da maioria dos metabólitos, por exemplo a cisteína. Também reduziu o nível de mRNA e proteínas catalíticas. Quando tomado junto com NAC, a lesão hepática não ocorreu, assim como manteve os níveis plasmáticos de TGP, glutamato e das proteínas catalíticas, mas não é indicado o uso frequente da medicação. [37]

Outros estudos também mostram que o aspartame pode aumentar o risco de doenças cardíacas, diabetes e derrame. Também pode causar depressão, Alzheimer, esclerose múltipla, câncer... [38];[39];[40] Ou seja, diante dos malefícios que podem ser causados pelo uso do aspartame, inclusive o aparecimento de outras doenças autoimunes, não valeria a pena investir nesse tratamento diante da forma com que o organismo metaboliza o aspartame, fazendo com que ele possa ser considerado até pior do que o corticoide.

Filagrina

Como citado anteriormente, uma alteração no gene da Filagrina (FLG) é um dos fatores que contribuem para o surgimento da DA. O estudo feito em 2013, diz também que a histamina e algumas citocinas, como por exemplo a IL-4, podem diminuir a produção de FLG ou reprimir a expressão do gene. [41]

Recentemente testaram a construção de monômero de FLG ligado a peptídeo com penetração celular na epiderme. Quando aplicado *in vitro* em um modelo de epiderme humana, teve penetração no estrato granuloso, onde possui a deficiência de FLG. [42] Já a aplicação *in vivo* feita em camundongos flaky tail, que se caracterizam por terem uma mutação autossômica recessiva causadora de pele seca e escamosa, também deficientes em FLG, obtiveram restauração do fenótipo natural. Com isso, pode-se acreditar que é possível criar um tratamento com base no gene FLG para restaurar a barreira cutânea, resultando em um método mais eficiente que o atual. A interferência pelo gene da FLG para evitar, curar ou reduzir a DA é bastante interessante, já que a biologia molecular tem apresentado muitos avanços, considerando que esse gene é realmente um fator relevante nos casos da DA. São necessárias mais

pesquisas para observar as consequências do tratamento a curto e longo prazo. [43]

Terapia utilizada em testes com humanos

Proteína Antimicrobiana S100A12 (proteína de ligação ao cálcio):

Em 2019 foi realizado um estudo com plasma de 40 pacientes na Suécia que apresentavam DA grave e moderada e 40 controles saudáveis. Depois foi projetado um perfil com um grupo de 50 pacientes com DA grave, 123 moderada e 84 controles saudáveis, que não apresentam sintomas clínicos ou histórico de doenças de pele, contra 148 fragmentos de proteína produzida no Human Protein Atlas [44] que representou 96 proteínas únicas.

49% dos pacientes com um aumento na reatividade de IgG à proteína associada a queratina, choque térmico e de ligação ao cálcio. Os pacientes (66%) com DA grave apresentaram uma reatividade com uma maior frequência, principalmente a S100A12, que possui um peptídeo antimicrobiano. Viram que os autos anticorpos IgG poderiam fazer parte de remoção de detritos. [45]

Acreditam que algum auto anticorpo ligue-se à S100A12 e prejudique a proteína, fazendo com que ela não consiga ter seu perfeito funcionamento e aumente as infecções de pele. O estudo sugere uma estratégia precoce que impeça essa ligação como tratamento alternativo, para reverter ou interromper a DA crônica. [46]

Assim como a interferência pela FLG, se conseguissem desenvolver uma metodologia para interferir nessa reatividade de IgG, poderia ser uma forma de prevenção ou de cura da DA. Também é necessário mais estudos para observar como essa intervenção agiria, se teria reações e consequências negativas, e como seria a curto e longo prazo.

Dupilumabe

Já utilizado na Europa e Estados Unidos, em 2017 o medicamento Dupilumabe foi aprovado no Brasil. [47] O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG, que atua na cadeia alfa comum da IL-4 e IL-13. Ambas interleucinas que atuam no perfil de resposta imunológica das células Th2. [48] O medicamento inibe a sinalização excessiva da IL-4 no receptor Tipo I e IL-13 no Tipo II. [21];[29];[49];[50];[51]

Estudos mostram que o medicamento não possui nenhum efeito grave adverso, como lesões hepáticas ou alterações séricas de enzimas e bilirrubina. É importante dizer que as proteínas recombinantes sofrem metabolismo em suas próprias células. As que vão para o fígado são pequenos

peptídeos ou aminoácidos, que podem ser reutilizados. Não tem estudos que provem qualquer tipo de toxicidade ou que sejam imunogênicos.

Também não foi encontrado nos estudos alguma consequência grave da inibição de sinalização das interleucinas. O único efeito que pode ser causado seria a reativação do vírus do herpes oral. [52]

É encontrado com o nome de Dupixent®, e administrado via injeção subcutânea na coxa ou abdômen com dose inicial de 600 mg (2 injeções) em adultos a cada 15 dias.

As reações adversas apresentadas na bula são reações no local da injeção, conjuntivite, inflamação na parte externa da pálpebra e herpes oral.[53]

O medicamento tem mostrado ser muito eficaz e realmente a melhor solução alternativa ao corticoide, já que não possui nenhuma consequência negativa. O principal problema do Dupilumabe é ser financeiramente inacessível. No Brasil o preço médio do medicamento é de R\$ 8.500,00 para apenas duas seringas de 300mg, ou seja, 1 dose. Existem poucos casos de pessoas que conseguiram o fornecimento pelo SUS devido à recente aprovação, mas com ela isso deverá ser facilitado. Ainda não existe a medicação genérica, sendo a patente da empresa Sanofi.

O Dupilumabe, atualmente, é o tratamento ideal para a DA. Nos acompanhamentos de casos clínicos que utilizaram o medicamento, ele se mostrou eficaz, e tem a seu favor o fato de não causar reações negativas para o paciente, diferente do corticoide.

Não existem estudos sobre o efeito do Dupilumabe a longo prazo, porque ainda é um tratamento muito recente.

Um possível questionamento que se pode fazer é diante da consequente imunossupressão das IL-4 e IL-13, já que essas células não estão restritas apenas a DA. As células Th2, das quais essas interleucinas fazem parte, são responsáveis também pelas respostas fagocitárias, como por exemplo de parasitas. O fator positivo diante da inibição pelo tratamento é o fato dessas infecções serem menos frequente quando comparadas a bactérias e vírus.

Por conta disso, ainda é possível recomendar o tratamento, já que a DA grave ou crônica é uma situação incurável, e muito desagradável para quem tem. Mas vale deixar como observação esse risco. Uma boa comparação é que pacientes transplantados estão mais propensos a ter doenças bacterianas e oportunistas, e ainda sim, o custo benefício é melhor.

No geral, todos os medicamentos terão um efeito colateral, e quando comparado ao que pode ser causado na ingestão crônica de corticoide, as consequências que podem ser causadas pelo Dupilumabe são poucas e menos

agravantes. Por isso é necessário acompanhamento médico durante o tratamento e exames com certa frequência, para garantir que o organismo não está escondendo possíveis infecções.

CONCLUSÃO

Nos últimos 10 anos de pesquisa sobre a DA, teve bastante pesquisas sobre como tratar alternativamente a doença, já que os males causados pelo corticoide ficaram mais expostos, mas a maioria não obteve sucesso. Em 2017, no Brasil foi aprovado pela ANVISA o Dupilumabe, que atua inibindo a cadeia alfa da IL-4 e IL-13, podendo assim substituir o corticoide. É necessário, porém, continuar observando os casos que estão recebendo o novo medicamento para obter uma conclusão a longo prazo, já que por ser muito recente, ainda não se tem esses resultados. Estudando como a ação do Dupilumabe poderia afetar, percebe-se que seus efeitos negativos parecem menos prejudiciais quando comparados aos do corticoide. Ainda é válido ressaltar que deveriam ser desenvolvidas mais pesquisas para tentar abranger a questão genética envolvida e tentar chegar a uma cura. Achar uma alternativa ao corticoide para a DA, pode ajudar a achar também uma base para tratamentos diferentes em outras doenças em que ele é utilizado como tratamento principal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. In: CASTRO, F. F. M., Seção VII: Princípios de imunologia e Inflamação, 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap.42, p.299.
2. VAZ, A.J.; MARTINS, J.O.; TAKEI, K.; BUENO, E.C. Imunoensaios: Fundamentos e aplicações. 2a Ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. cap. 29, p.351
3. UFJF [página na internet]; Aula de medicina; Inflamação; Disponível em: <<http://www.ufjf.br/immunologia/files/2010/08/Aula-inflama%C3%A7ao-Medicina-Sandra-.pdf>> [acesso em 6 de junho de 2019].
4. CRUVINEL, W.M. et al.; Sistema Imunitário – Parte I fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória; Rev. Bras Reumatol.; 2010;50(4):434-61.
5. SOUZA, A.W.S. et al.; Sistema Imunitário – Parte III O delicado equilíbrio do Sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade; Rev. Bras Reumatol.; 2010;50(6):665-94.
6. RIBEIRO, S. B. Autoimunidade, Doenças Autoimunes, UFJF, Disponível em: <<http://www.ufjf.br/immunologia/>>

[files/2010/08/Aula-Autoimunidade-Atualizada-.pdf](#)> [Acesso em: 5 jun. 2019].

7. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, Odontologia, Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3598802/mod_resource/content/1/odonto%20%20%20autoimunidade.pdf> [Acesso em: 5 jun. 2019].

8. VAZ, A.J.; MARTINS, J.O.; TAKEI, K.; BUENO, E.C. Imunoensaios: Fundamentos e aplicações. 2a Ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. cap. 29, p.355

9. ANTUNES, A.A. 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; Arq Asma Alerg Imunol; Vol.1; 2; 2017;1(2):131-56.

10. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. In: NISHIKAKU, A., Imunidade Especializada em Barreiras Epiteliais e em Tecidos Imunologicamente Privilegiados, 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap.14, p.715.

11. WILLIAMS, H. et al. and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC); Is eczema really on the increase worldwide? ; J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:947-54.

12. DECKERS, I.A. et al.; 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.

13. DRAAISMA, E. et al.; A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life; *Pediatr Allergy Immunol*; 2015; 26(4):359-66.

14. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. In: CORDEIRO, N. M., Alergia, 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap.20, p.984.

15. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. In: CORDEIRO, N. M., Alergia, 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap.20, p.990-991.

16. VAN SMEDEN, J.; BOUWSTRA, J.A.; Stratum corneum lipids: their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients; *Curr Probl Dermatol*; 2016;49:8-26.

17. HON KL, LEUNG AK, BARANKIN B.; Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):389-99.

18. KANTOR, R.; SILVERBERG, J.I.; Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatites; *Exp Rev Clin Immunol*; 2017;13(1):15-20.

19. CASTRO, A.P.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; *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.*; 2006; 29 (6): 268-82.

20. KATAYAMA, I.; et al.; Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017; *Japanese Society of Allergology; Allergol Int*; 2017;66(2):230-47. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893016301721>> [acesso em 5 de junho de 2019].

21. YANG, Ariana; MALLOZI, Márcia; MÓSCA, Ana; GOLDFLUS, Suely. Chega novo remédio contra dermatite atópica. Conheça o problema. [Entrevista concedida a] Diogo Sponchiato. Abril, 12 dez. 2017. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/novo-tratamento-contradermatite-atopica-chega-ao-brasil/>> [Acesso em: 1 jun. 2019].

22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA; SBD; Dermatite Atópica; Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/dermatite-atopica/59/>>, [Acesso em 31 maio 2019].

23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA [Página na internet]. CORTICOTERAPIA EM DOENÇAS REUMÁTICAS - Departamento de Reumatologia Pediátrica. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/img/documentos/CORTICOSTER%20C3%93IDESSCHERING2.doc> [acesso em 4 de junho de 2019].

24. LEPROULT, R. et al. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 86.1. 1, p. 151-157, janeiro 2001.

25. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. In: ATTA, J. A., Seção V: Farmacologia Clínica, 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap.33, p.224.

26. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. In: In: ATTA, J. A., Seção V: Farmacologia Clínica; 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011; cap.33; p.224-226.

27. SIMÃO, H. M. L.]; Publicação na web]; Dermatite Atópica; Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/daportalsbp-helio2014.pdf> [acesso em 6 de junho de 2019].

28. PINTO, J. G.; Corticoesteróides e Problemas Psiquiátricos. Porto, Portugal: FMUP; 2010. Arquivos de Medicina. Tese (Mestrado Integrado em Medicina), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, abr. 2010; Disponível em <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53427/2/Corticoesteroides%20e%20Problemas%20Psiquitricos.pdf>> [acesso em 31 maio 2019].

29. PASSOS, L.; Medicamento inédito para dermatite já está disponível no Brasil; Veja [publicação online]; 15

de Abril de 2019; Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/saude/medicamento-inedito-para-dermatite-ja-esta-disponivel-no-brasil/>> [acesso em 22 de julho de 2019].

30. NENCIONI, A. et al.; Proteasome inhibitor-induced apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells; *Eur J Immunol*; 2006;36:681-689.

31. FRITSCH FREDIN, M. et al.; The application and relevance of ex vivo culture systems for assessment of IBD treatment in murine models of colitis; *Pharmacol Res*; 2008;58:222-231.

32. OHKUSU-TSUKADA, K.; ITO, D.; TAKAHASHI, K.; The Role of Proteasome Inhibitor MG132 in 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *International Archives of Allergy and Immunology* 176 (2) 2018.

33. OHKUSU-TSUKADA, K. et al. Low expression of a Ddm7/Ldm7-hybrid mutant (D/Ldm7) in the novel haplotype H-2nc identified in atopic dermatitis model NC/Nga mice. *Genes and Immunity* 2017; dezembro. (Acesso em 3 de junho de 2019).

34. LABUDA, C.J.; FUCHS, P.N.; A comparison of chronic aspartame exposure to aspirin on inflammation, hyperalgesia and open field activity following carrageenan-induced monoarthritis. *Life Sci*, 2001, 69:443-54.

35. GUN-DONG, K. et al. Aspartame Attenuates 2,4-Dinitrofluorobenzene Induced Atopic Dermatitis-Like Clinical Symptoms in NC/Nga Mice. *Journal of Investigative Dermatology*; 2015; julho; 135, 2705-2713.

36. BOWLES, C.A.; (1970) Mutagenic Study in Rats SC-18862. Final Report. Hazelton Laboratories: Falls Church, VA Falls Church, VA, 700-234.

37. FINAMOR, I. et al.; Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway, glutathione depletion and liver damage in mice; 2017; Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716304104>> [acesso em 12 de setembro de 2019].

38. LILLIS C.; What are the side effects of aspartame? - *Medical News Today*; 2019

39. AMERICAN CANCER SOCIETY. Does Aspartame Cause Cancer?; 2019; Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/aspartame.html>> [acesso em 3 de agosto de 2019].

40. SWITHERS, S.E.; Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements; 2013; Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(13\)00087-8](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(13)00087-8)> [acesso em 9 de setembro de 2019].

41. CZARNOWICKI, T.; KRUEGER, J.G.; GUTTMAN-

YASSKY, E.; Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications; *J Allergy Clin Immunol Pract*; 2014;2(4):371-9.; Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)30665-6/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30665-6/pdf)> [acesso em 9 de junho de 2019].

42. STOUT, T.E. et al.; Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency; *J Invest Dermatol.*; 2014;134(2):423-9.

43. CARDILI R.N. et al.; Dermatite atópica e Filagrina: restaurando barreiras para o controle da doença; *Braz J Allergy Immunol.*; 2013;1(5):239-242.; Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=656>. [acesso em 4 de junho de 2019].

44. UHLEN M, FAGERBERG L, HALLSTROM BM, LINDSKOG C, OKSVOLD P, MARDINOGLU A, et al.; Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419.

45. NAGELE, E.P. et al.; Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in humans era, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60726.

46. MIKUS, M.; The antimicrobial protein S100A12 identified as a potential autoantigen in a subgroup of atopic dermatitis patients. *Clin Transl Allergy* v.9, 2019; Janeiro [Publicação na web]; Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15418573>>; [acesso em 19 de maio de 2019].

47. G1 [página na internet]; Anvisa aprova novo tratamento para inflamação crônica de pele; Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/noticia/anvisa-aprova-novo-tratamento-para-inflamacao-cronica-de-pele.ghtml>>; [acesso em 29 de maio de 2019].

48. SIMPSON, E.L.; Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis; *N Engl J Med*; 2017;376(11):1090-1.

49. CORREN, J. et al.; Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.*; 12 de Setembro de 2019; pii: S2213-2198(19)30775-5; Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521831>> ; [Acesso em 6 de agosto de 2019].

50. HARB, H.; CHATILA, T.A.; Mechanism of dupilumab. [Publicação na web]: 2010; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505066>>; [Acesso em 15 de outubro de 2019].

51. PORTAL ANVISA [Página da web]. Dermatite tem tratamento inédito com produto biológico. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/>

[asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/dermatite-tem-tratamento-inedito-com-produto-biologico/219201/pop_up?inheritRedirect=false](#)> [Acesso em 16 de junho de 2019].

52. LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Dupilumab; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548055/>>.

53. MATHIAS, F.T.; Consulta Remédios; Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/dupilumabe/bula>>; [Acesso em 18 de setembro de 2019].