



Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis

Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas

Ana Paula Beltran Moschione Castro*

Resumo

Objetivo: Revisar o papel dos inibidores da calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas, com ênfase nos mecanismos de ação, eficácia e efeitos adversos tópicos e sistêmicos.

Fontes dos dados: Artigos de língua inglesa publicados na MEDLINE, considerando as palavras chave: *pimecrolimus*, *tacrolimo*, *calcineurin inhibitors*. Foram selecionados os artigos originais que apresentaram estudos controlados e estudos abertos para avaliação da eficácia, tolerabilidade e eventos adversos. Também foram avaliados artigos de revisão e relatos e série de casos, sendo estes últimos considerados apenas para avaliação de efeitos adversos. Foram consultados os sites oficiais da *Food and Drug Administration* e dos fabricantes de inibidores da calcineurina.

Síntese dos dados: Os dados mostraram que inibidores de calcineurina são eficientes no tratamento da dermatite atópica leve a grave, levando a melhora dos sintomas, diminuição do número de crises e necessidade de corticoterapia tópica. Apresentam boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos tópicos. Até o momento, não há evidências que sustentem a maior prevalência de neoplasias nos pacientes que utilizam esses medicamentos; entretanto, um adequado sistema de farmacovigilância está montado para avaliar esse aspecto.

Conclusões: Os inibidores de calcineurina são uma nova classe de medicamentos para o tratamento das dermatoses alérgicas. São eficazes, tolerados e com poucos efeitos adversos. Devem ser sempre utilizados de acordo com as orientações preconizadas, e os pacientes devem ser sempre acompanhados pelo médico durante e após sua administração.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S166-72: Pimecrolimus, tacrolimo, inibidores de calcineurina.

Introdução

As afecções dermatológicas estão entre as manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes pediátricos, sendo que os quadros alérgicos crônicos e recorrentes constituem verdadeiro desafio à prática médica diária. O melhor exemplo talvez seja a dermatite atópica, que se inicia precocemente, em geral até os 5 anos de idade, e se

Abstract

Objective: To review the role of calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis, focusing on mechanisms of action, efficacy and topical and systemic adverse effects.

Sources: Articles written in English and published in MEDLINE using the following keywords: *pimecrolimus*, *tacrolimus*, *calcineurin inhibitors*. Original articles that presented controlled and open studies for assessing efficacy, tolerability and adverse effects were selected. Review articles and case series were also evaluated; the latter was only considered for assessing adverse effects. The official websites of the Food and Drug Administration and of manufacturers of calcineurin inhibitors were also used.

Summary of the findings: The data showed that calcineurin inhibitors are efficient in the treatment of mild to severe atopic dermatitis, leading to improvement in symptoms, reduction in number of attacks and need of topical corticotherapy. Calcineurin inhibitors have good tolerability and few topical adverse effects. To date, there has been no evidence to support higher prevalence of neoplasia in patients using these drugs; however, an adequate pharmacovigilance system has been set up to assess this aspect.

Conclusions: Calcineurin inhibitors, which are a new drug class in the treatment of allergic dermatitis, are efficient, well tolerated and have few adverse effects. Calcineurin inhibitors should always be used according to recommended guidelines, and patients should always be followed by the physician during and after their administration.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S166-72: Pimecrolimus, tacrolimus, calcineurin inhibitors.

destaca como a doença cutânea crônica mais freqüente na faixa etária pediátrica, podendo acometer até 20% dessa população. Trata-se de uma doença de etiologia multifatorial, envolvendo características genéticas do indivíduo que resultam em alterações imunológicas e da barreira cutânea. Essas alterações estão também associadas a fatores ambientais como agentes infecciosos, alérgenos alimentares e aeroalérgenos. A dermatite atópica (DA) está fortemente associada a outras manifestações alérgicas, como asma e rinite, o que evidencia ainda mais seu caráter inflamatório aliado ao comprometimento imunológico^{1,2}.

Os sinais e sintomas clínicos apresentados pelo paciente são resultado de complexa interação das células

* Mestre. Médica assistente e responsável, Ambulatório de Dermatite Atópica, Unidade de Alergia e Imunologia, Instituto da Criança, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Castro AP. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S166-72.

próprias da pele, como queratinócitos e células de Langerhans, com células do sistema imunológico, com destaque para mastócitos, linfócitos e eosinófilos. Em cerca de 80% das DA, nos pacientes pediátricos, há elevação dos níveis de IgE e um perfil bem definido de doença alérgica. Esses pacientes apresentam maior síntese de interleucinas (IL) relacionadas à atopia, como IL-4, IL-5 e IL-13. A ativação de mastócitos e a liberação de seus mediadores, com destaque para histamina, triptase e leucotrienos, levam à vasodilatação e prurido, estimulando a coçadura. Os queratinócitos sintetizam IL e expressam moléculas de adesão que aumentam o processo inflamatório. 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^{3,4}.

Agentes infecciosos, como o estafilococos áureo, produzem toxinas que atuam como superantígenos e estimulam de maneira intensa os linfócitos e a conseqüente produção de IL. Alérgenos alimentares e aeroalérgenos promovem a desgranulação de mastócitos por mecanismo IgE-mediado. Todas essas alterações culminam em processo inflamatório intenso e lesão tecidual. O controle da dermatite envolve uma série de condutas; entretanto, em todos os pacientes, é necessária a adoção de medidas que restaurem a barreira cutânea e controlem a inflamação^{2,3}.

A dermatite de contato é outra afecção cutânea caracterizada por alteração da imunidade local. Entretanto, o processo se inicia após a sensibilização a alérgeno de contato ou a uma substância que funciona como hapteno. Haptenos são substâncias que isoladamente não suscitam resposta imunológica, mas, quando associadas a proteínas do organismo, formam um complexo que pode ser apresentado ao sistema imunológico e gerar resposta inflamatória. No caso da dermatite de contato alérgica, medicamentos de uso tópico, cosméticos, resinas, entre outros, podem causar lesão cutânea. Nesse caso, há um infiltrado de linfócitos que sintetizam IL e causam lesão tecidual. Embora a prevalência da dermatite de contato nas diversas faixas etárias pediátricas não seja conhecida, tem-se observado seu aumento nessa população, principalmente devido ao uso precoce de uma série de substâncias, entre elas esmaltes, cosméticos, tinturas de cabelo e outros produtos que podem causar sensibilização e eczema cutâneo⁵.

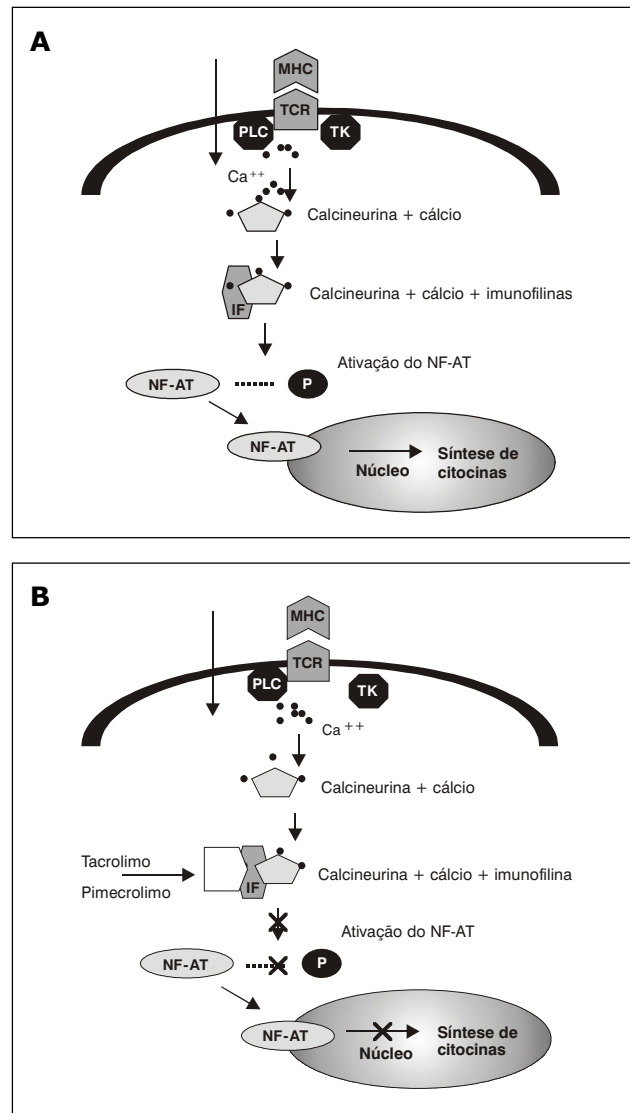
Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina de ação tópica surgiram da necessidade de utilizar medicamentos que controlem com eficácia o processo inflamatório e sejam bem tolerados sem o desenvolvimento de efeitos adversos, inclusive a longo prazo.

A calcineurina é uma proteína citoplasmática presente em diversas células, incluindo linfócitos e células dendríticas. Após ativação, atua como um fator de transcrição de IL inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF-alfa. Essa

ativação é mecanismo cálcio-dependente que inclui ainda dois tipos de proteínas: a calmodulina e as imunofilinas. Essas últimas foram assim denominadas por atuarem como receptores de substâncias inibidoras da calcineurina. (Figura 1)⁶.

Inibir a calcineurina significa minimizar a ação do linfócito e, logicamente, esse processo deve ser feito de maneira bastante controlada para garantir a melhora do quadro alérgico sem comprometer a função imune do organismo. Os fármacos que surgiram com capacidade de redução da ação da calcineurina agem inibindo diferentes imunofilinas. Existem inibidores da calcineurina de ação sistêmica, como, por exemplo, a ciclosporina. Entretanto, o desafio foi desenvolver medicamentos eficazes para uso tópico, pois, dessa maneira, os efeitos adversos sistêmicos seriam minimizados ou ausentes. Inibidores da calcineurina, como a ciclo-



IF = imunofilina; NF-AT = fator de transcrição; P = fósforo; PLC = fosfolipase C; TK = tirosino quinase.

Figura 1 - A) Ação do fator de transcrição NF-AT via calcineurina, **B)** Ação dos inibidores da calcineurina

porina, possuem características farmacológicas que não permitiram seu uso tópico com a eficácia desejada⁶. Há dois inibidores de calcineurina disponíveis para uso tópico: o pimecrolimo e o tacrolimo.

Conhecendo o pimecrolimo

Os macrolídeos com propriedades imunossupressoras foram descobertos na década de 1980 e vêm sendo utilizados em doenças onde o principal dano está relacionado a disfunção do sistema imune, ou seja, doenças auto-imunes, ou no controle da rejeição de transplantes. Dentro do processo de desenvolvimento dessa classe de medicamentos, sintetizou-se o pimecrolimo, macrolídeo derivado da ascomicina, uma das substâncias monolactâmicas produzidas pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*. Desde 1992, época em que começaram os primeiros estudos com esse fármaco, observou-se sua capacidade de controle do processo inflamatório na pele em diferentes afecções dermatológicas de caráter imunológico⁷.

Seu mecanismo de ação, à semelhança dos demais macrolídeos de ação imunomoduladora, está relacionado à inibição da calcineurina via macrofilina-12, a principal imunofilina presente no citosol de humanos⁸. Os estudos desenvolvidos de maneira experimental e *in vitro* demonstraram que o pimecrolimo possui elevada afinidade pela macrofilina-12 e apresenta as seguintes ações^{6,9,10}:

- inibe a síntese de IL de perfil Th1, como IL-2 e interferon gama;
- inibe a síntese de IL de perfil Th2, como IL-4, IL-10.

Em estudos experimentais que avaliaram a transcrição de genes produtores de linfocinas, o pimecrolimo mostrou-se capaz de inibir a transcrição dos envolvidos com a síntese de fator de necrose tumoral em linfócitos, mas não apresentou ação sobre as células dendríticas. Ainda, o pimecrolimo reduz a liberação de histamina e triptase de mastócitos dependente do receptor de alta afinidade para IgE.

É importante ressaltar que essas ações devem ficar restritas à pele para que não haja comprometimento da função imunológica como um todo. Há diversos estudos que avaliaram a absorção do pimecrolimo envolvendo inclusive aplicação sobre grande superfície corpórea (até 92% de área comprometida) e utilização de droga em lesões cutâneas moderadas com grande chance de absorção. Graças a propriedades da molécula que lhe conferem caráter lipofílico, os níveis de pimecrolimo detectados na circulação sanguínea foram persistentemente baixos, mesmo quando utilizado em áreas extensas por períodos de até 1 ano. Em adultos, num estudo inicial utilizando pimecrolimo por 3 meses, detectou-se nível sérico abaixo de 1,4 µg/mL em todos os pacientes, e 78% apresentavam níveis inferiores ao limite de detecção do método. Em outro estudo onde se observou pacientes por 1 ano, 98% das medidas foram abaixo do limite de detecção do método. Em crianças, um estudo que avaliou a cinética de absorção do pimecrolimo em 10 pacientes entre 1 e 4 anos de idade revelou que 63% das amostras coletadas não detectaram pimecrolimo na circulação. Entre os casos de concentração detectada, os

níveis variaram 0,5 a 1,8 µg/mL. Não há níveis estabelecidos de imunossupressão para pimecrolimo, mas é sabido que níveis de 5 a 15 ng/mL de tacrolimo são considerados imunossupressores e são os preconizados em indivíduos transplantados¹¹⁻¹⁵.

Conhecendo o tacrolimo

O tacrolimo foi descoberto em 1987 por pesquisadores japoneses que detectaram a produção de um macrolídeo com propriedades imunossupressoras por uma bactéria denominada *Streptomyces tsukubaensis*, daí o nome tacrolimo (*tsukuba macrolide immunosuppressant*). Embora inicialmente sintetizado para uso sistêmico na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos sólidos, foi desenvolvida uma formulação de uso tópico com intuito de obter benefícios imunomoduladores locais sem desenvolvimento de efeitos colaterais sistêmicos. Como consequência, hoje seu uso é aprovado para controle dos processos eczematosos alérgicos⁶.

O tacrolimo penetra na membrana das células envolvidas na inflamação da DA. Ao se ligar à calmodulina, inibe a síntese de calcineurina nos linfócitos, células dendríticas, basófilos e eosinófilos. As ações imunológicas que se seguem foram observadas em estudos experimentais e *in vitro*, evidenciando-se:

- nos linfócitos T, a redução da transcrição e síntese de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF (fator de estímulo ao crescimento de monócitos e granulócitos), fator de necrose tumoral e interferon gama^{16,17};
- diminuição das células dendríticas, que atuam como apresentadoras de antígenos e auxiliam no desencadeamento da resposta inflamatória alérgica¹⁶⁻¹⁸;
- diminuição da síntese de mediadores de mastócitos e basófilos produzidos pela via da calcineurina¹⁹;
- diminuição da liberação de histamina por basófilos periféricos (estudos *in vitro*)¹⁹;
- redução dos níveis de substância P e fator de crescimento neuronal produzido pelos queratinócitos, colaborando para a redução do prurido²⁰.

Essas ações permitem o controle do processo inflamatório, pois os linfócitos T estão menos ativados e as células dendríticas expressam menor quantidade de receptores de alta afinidade para IgE. Entretanto, existem diferenças quanto à inibição dessas células, havendo maior inibição das IDECs em relação às células de Langerhans.

Com relação ao estafilococo, que coloniza 90% da pele dos pacientes com DA e é importante deflagrador da inflamação, estudos demonstraram a redução da população dessas bactérias em pacientes tratados com tacrolimo²¹. Em estudos *in vitro*, o tacrolimo apresentou atividade fungicida contra *Malassezia furfur*, cujos alérgenos estão relacionados à piora da DA especialmente em segmento céfalico e pescoço⁶.

A necessidade de entendimento da cinética do tacrolimo aplicado à pele levou à realização de uma série de estudos para avaliar a absorção do fármaco e seus níveis na corrente

sanguínea. Os estudos que determinaram as concentrações de tacrolimo no sangue demonstraram que esses níveis são baixos, mas variáveis de acordo com a extensão do quadro, sendo que o maior nível sérico relatado não superou 3% da concentração de pacientes que utilizam tacrolimo de forma sistêmica. Num estudo que avaliou adultos e crianças utilizando tacrolimo por 12 semanas, 80% das amostras avaliadas na população adulta revelaram níveis indetectáveis da droga, valor que subiu para 90% entre as crianças, dado que se repetiu em 100% das crianças avaliadas em um outro estudo. Níveis séricos mais elevados ocorreram de maneira significativa entre pacientes com extensas áreas acometidas, com lesões mais graves, com maior quantidade de medicamento utilizada ou em pacientes de raça negra. Esses estudos mostraram ainda não haver diferenças significativas entre os efeitos adversos relatados nas populações com relação às diferenças de níveis séricos detectados^{22,23}.

Eficácia dos inibidores de calcineurina

Concomitantemente à comprovação dos efeitos anti-inflamatórios em estudos experimentais e *in vitro*, iniciou-se a avaliação da ação desses produtos, aplicados por via tópica, em pacientes com afecções dermatológicas inflamatórias, com especial destaque à DA. Os produtos desenvolvidos para avaliação tópica adquiriram as seguintes características:

- pimecrolimo: desenvolvido em creme e apresentado na concentração 1%;
- tacrolimo: desenvolvido em veículo pomada e apresentado em duas concentrações, 0,03% e 0,1%.

Ambas as formulações devem ser aplicadas duas vezes ao dia.

Para determinar a eficácia desses medicamentos, diversos parâmetros foram utilizados: impressão clínica, impressão do paciente, redução do prurido e redução da área acometida. Em DA, a aplicação de escores de gravidade é método muito utilizado, sendo importante a familiaridade com tais instrumentos. Os escores avaliam em geral a área acometida e a intensidade das lesões. Os dois escores mais utilizados são: EASI (*eczema and severity index*) e SCORAD (*severity scoring of atopic dermatitis*), sendo que este último envolve aspectos subjetivos relacionados à intensidade do prurido e ao comprometimento do sono^{24,25}.

Ambos os medicamentos demonstraram eficácia no controle das lesões da DA quando comparados a placebo contendo o mesmo veículo. Com relação ao pimecrolimo, há estudos de avaliação de eficácia em adultos, crianças e lactentes. Os melhores resultados foram observados quando o medicamento foi aplicado na concentração de 1%, duas vezes ao dia, mostrando superioridade com relação ao grupo controle que utilizava somente o veículo. Estudos de diversos desenhos foram realizados, comparando-se inclusive a evolução das lesões em um mesmo paciente recebendo tratamentos diferenciados por lesão. Outros estudos avaliaram a redução da área acometida, a impressão médica global, escores de gravidade e necessidade de resgate com corticoterapia tópica. A eficácia do pimecrolimo foi

determinada em crianças de 2 a 17 anos. O tempo médio de utilização em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, foi, inicialmente, de 6 semanas. Posteriormente, os pacientes utilizaram o medicamento em estudo aberto por mais de 20 semanas para avaliação dos resultados. A maior parte dos pacientes apresentava DA leve e moderada e os resultados apontaram redução de intensidade da lesão, diminuição do prurido e, a longo prazo, diminuição do número e intensidade de novas crises. Há estudos em lactentes entre 3 e 23 meses que revelaram os mesmos benefícios encontrados em crianças maiores²⁶⁻²⁸.

No caso do tacrolimo, os estudos iniciais demonstraram eficácia em adultos e crianças entre 2 e 15 anos de idade com duração de 12 semanas, onde os pacientes foram orientados a utilizar a medicação duas vezes ao dia até 1 semana após a melhora do quadro ou, no máximo, 12 semanas. No estudo de Paller et al., o medicamento foi aplicado duas vezes ao dia. Os resultados foram avaliados segundo a impressão médica e a área acometida, mostrando significativa redução do quadro em pacientes que utilizaram tacrolimo comparado ao veículo²². Os achados de Hanifin et al. foram semelhantes. Esses autores estudaram 632 adultos e utilizaram o escore de gravidade EASI para avaliar os resultados, que também se mostraram favoráveis ao tacrolimo²⁹. Uma particularidade dos inibidores de calcineurina é sua especial eficácia em pescoço e face, sendo esta última uma região de risco para a utilização de corticoterapia tópica³⁰.

Os estudos que utilizaram tacrolimo por longo prazo avaliaram o uso por períodos de 6 meses a 2 anos. Os resultados obtidos demonstraram diferenças significativas de redução de área acometida e escores de gravidade. Não houve perda da eficácia com o tempo de uso^{31,32}.

Quando comparado à corticoterapia, o tacrolimo a 0,03% apresenta equivalência a corticosteróides tópicos de baixa potência; a 0,1%, apresenta eficácia comparável a corticosteróide de potência moderada. Nos estudos de longo prazo há maior percentual de abandono em pacientes que utilizaram corticoterapia do que naqueles que utilizaram tacrolimo^{33,34}.

O tratamento com inibidores da calcineurina, com consequente diminuição do infiltrado inflamatório, pode ter alguma repercussão na evolução para outras doenças alérgicas. Sabe-se hoje, graças a estudos de coorte, que a DA é, em determinados pacientes, importante fator de risco para o desenvolvimento de alergias respiratórias; especula-se que o controle da DA poderia contribuir para a diminuição da prevalência de asma e rinite. Não há, entretanto, estudos finalizados que possam afirmar que a utilização crônica desses medicamentos interfira na frequência das alergias respiratórias³⁵.

A comprovação da eficácia desses medicamentos em diversos estudos permitiu um melhor delineamento de seu perfil de ação. No Brasil, o pimecrolimo está indicado a pacientes a partir dos 3 meses de idade que tenham DA de leve a moderada e nos casos de dermatite de contato³⁶. Deve ser aplicado duas vezes ao dia a partir da detecção do início da lesão. O tempo de duração do

tratamento dependerá da avaliação clínica do médico. A definição de droga de primeira ou segunda escolha para tratamento da DA comparada à corticoterapia tópica vem sendo determinada e ainda não há consenso com relação a essa questão. Nos Estados Unidos, onde o pimecrolimo é liberado a partir dos 2 anos de idade, recomenda-se sua utilização como droga de segunda escolha nos pacientes que já utilizaram corticosteróides e apresentaram resultados desfavoráveis, efeitos adversos ou contra-indicação ao uso desse medicamento.

No Brasil, a apresentação do tacrolimo a 0,03% é recomendada em pacientes pediátricos a partir dos 2 anos de idade e a concentração de 0,1% está liberada para pacientes adultos, à semelhança da indicação nos Estados Unidos. O tacrolimo pode ser utilizado em quaisquer graus de gravidade da DA³⁷.

A eficácia dos inibidores da calcineurina em outras afecções dermatológicas de caráter inflamatório tem sido estudada, destacando-se: eczema seborréico, lupus eritematoso, psoríase, vitiligo, entre outros. Entretanto, é preciso avaliar séries maiores de pacientes para que se possa determinar os reais benefícios desse tratamento nessas doenças específicas^{6,26}.

Segurança

Efeitos adversos locais

Os diversos estudos publicados mostram que os inibidores de calcineurina são, em geral, bem tolerados. O principal efeito adverso encontrado foi a sensação de prurido e ardor. No caso do pimecrolimo, esses efeitos adversos foram avaliados em todas as faixas etárias em que foi utilizado, com frequência entre 1,5% a 25%^{6,26}. Em alguns relatos, o ardor e o prurido foram responsáveis pela desistência da aplicação do produto. Com relação ao tacrolimo, há grande número de estudos realizados e os resultados nem sempre são concordantes, mas pode-se concluir que ardência e prurido são os principais efeitos adversos locais e que são maiores na concentração de 0,1%. Pode-se observar que esse ardor em geral se inicia logo após a aplicação, dura cerca de 1 hora e tende a diminuir em intensidade ao fim da primeira semana de tratamento. A frequência de prurido no local da aplicação por vezes não superou os achados observados nos pacientes que utilizavam apenas o veículo. Entretanto, em comparação à corticoterapia, o ardor e o prurido observados foram maiores nos pacientes que utilizavam tacrolimo²⁶⁻³⁴.

Uma das preocupações com relação aos efeitos adversos locais é detectar se há acréscimo no número de processos infecciosos cutâneos com a utilização desses medicamentos. É importante lembrar que a pele dos pacientes com DA, doença onde esses medicamentos foram mais estudados, apresenta alterações imunológicas que facilitam o aumento de infecções por estafilococos e vírus, destacando-se o herpes simples e o molusco contagioso. Nos relatos que avaliaram a eficácia dos inibidores de calcineurina, sempre houve a preocupação de registrar o aparecimento de efeitos adversos relacionados à sua aplicação, e o que se observou foram incidências semelhantes

aos pacientes que utilizavam apenas o veículo. Nos estudos abertos que envolveram a aplicação de tacrolimo durante 1 ano foram relatados eczema herpético e dermatofitoses. A foliculite, entretanto, foi observada com maior frequência nos pacientes que utilizavam placebo quando comparados àqueles que utilizavam tacrolimo. Com relação à infecção estafilocócica, com o uso prolongado desses medicamentos houve redução do número de processos infecciosos ao longo do estudo²⁶⁻³⁴.

Neste momento, faz-se necessária uma avaliação crítica dos resultados. A DA leva a uma série de alterações imunológicas, entre elas o comprometimento da imunidade celular local, facilitando principalmente os processos virais. Embora os resultados confirmem segurança à utilização desses medicamentos, é necessário observar a evolução individual do paciente, se já havia uma história pregressa de infecções cutâneas ou se o quadro se acentuou após a utilização da medicação. Desse modo pode-se usufruir dos benefícios do tratamento sem incorrer em efeitos adversos locais.

Um dos diferenciais do tratamento com inibidores da calcineurina é a possibilidade de utilização do medicamento por longos períodos sem desencadear os efeitos colaterais locais relacionados a corticoterapia. Os efeitos ocasionados pela corticoterapia aplicada de maneira inadequada já são bastante conhecidos. A presença de atrofias, estrias, telangiectasias, fragilidade vascular, púrpuras, erupção acneiforme e hipopigmentação estão entre os efeitos adversos relacionados à aplicação de corticoterapia tópica e podem ocorrer por características individuais da pele do paciente ou por mau uso da medicação, considerando-se potência, localização da aplicação e tempo de aplicação. Os estudos envolvendo inibidores da calcineurina não demonstraram tais efeitos, incluindo os estudos de longo prazo.

Efeitos sistêmicos

A utilização de tacrolimo ou pimecrolimo por via tópica não levou a efeitos adversos sistêmicos. Não houve alteração da função renal ou hepática ou quaisquer outros comprometimentos. Isso se deve provavelmente aos aspectos já anteriormente discutidos com relação aos baixos ou indetectáveis níveis séricos desses medicamentos. Um aspecto que foi ressaltado pela literatura é a preocupação com a preservação da função imune, principalmente relacionada à resposta vacinal³⁸.

Há dois estudos publicados envolvendo o tacrolimo. O primeiro deles, de 2005, foi um estudo aberto envolvendo 23 crianças com DA que receberam inicialmente 7 semanas de tratamento com tacrolimo 0,03%. Na terceira semana de tratamento foram vacinadas contra pneumococo utilizando-se a vacina polissacarídica 23-valente. Após 4 semanas, os pacientes foram avaliados do ponto de vista imunológico, incluindo contagem de linfócitos, relação CD4/CD8, níveis de imunoglobulinas, resposta vacinal a vacinas previamente administradas (tétano e hemófilo) e resposta à vacina pneumocócica. Os resultados não demonstraram nenhuma alteração em todos os pacientes avaliados, e a resposta à vacina contra pneumococo foi considerada eficaz³⁹.

O segundo estudo, recentemente publicado, avaliou a anticorpo-gênese após estímulo com vacina conjugada da meningite C, dessa vez comparando três grupos: pacientes em uso do tacrolimo, pacientes em uso de hidrocortisona e controles normais. Os autores encontraram eficácia na resposta atingindo níveis adequados de anticorpos contra meningococo C nos três grupos avaliados⁴⁰.

No caso do pimecrolimo, há um estudo publicado que avaliou os níveis de anticorpos contra sarampo, tétano, rubéola e difteria em 91 pacientes que utilizaram pimecrolimo por 1 (15 pacientes) ou 2 anos (76 pacientes). Os níveis obtidos foram comparados aos padrões esperados para a faixa etária e doença. Não foram observadas variações significativas nos níveis de anticorpos contra os antígenos testados quando comparados aos controles populacionais³⁸.

A preocupação com a possibilidade de desenvolvimento de neoplasias relacionadas ao uso desses medicamentos merece cuidadosa avaliação. Lançados no mercado americano a partir de 1999, o tacrolimo e o pimecrolimo receberam em março de 2005 um aviso de alerta emitido pela *Food and Drug Administration* (FDA)⁴¹. Este aviso foi emitido com base na descrição de dois fatos: ocorrência de neoplasias em animais de estudos experimentais envolvendo tais medicamentos e relatos isolados de neoplasias em adultos e crianças. Mesmo reconhecendo que não há possibilidade de associação direta do uso do medicamento com o surgimento de neoplasias, a FDA afirma que uma correlação somente poderá ser estabelecida após um longo período da utilização do medicamento. A FDA não recomendou a suspensão do medicamento, mas recomendou ao médico avisar o paciente dos possíveis riscos envolvidos. Durante o ano de 2005 as sociedades americanas de alergias e dermatologia realizaram reuniões multidisciplinares e emitiram um documento que avalia o posicionamento da FDA, ressaltando que os dados utilizados para a emissão de tal parecer seriam insuficientes. Os especialistas reunidos concluíram que as doses utilizadas nos estudos experimentais foram muito superiores às utilizadas na prática diária e destacaram a fragilidade dos relatos de casos para se estabelecer uma relação causal. Afirmaram, então, que neoplasias cutâneas poderiam ter sido erroneamente interpretadas como dermatites alérgicas e, dessa forma, os inibidores da calcineurina teriam sido utilizados de maneira inadequada. Recomendaram ainda que os pacientes que apresentam lesões cutâneas com maior risco de desenvolvimento de neoplasias, como xeroderma pigmentoso, não utilizem a medicação. Até que se tenha um posicionamento definitivo, essas sociedades elaboraram um documento a ser divulgado aos médicos para que orientem seus pacientes quanto ao uso da medicação, mas sempre ressaltam, inclusive em publicações indexadas, que não há no momento evidências para o sinal de alerta adotado pela FDA⁴²⁻⁴⁵.

Mais uma vez é necessário que se façam algumas reflexões e que se avalie de maneira crítica e cautelosa todos os acontecimentos para que se tenha o posicionamento mais adequado possível, visando principalmente o bem estar do paciente. Atualmente, o pimecrolimo e o tacrolimo já foram utilizados por mais de 2 milhões de pacientes nos Estados Unidos da América. Os relatos do sistema de

farmacovigilância não apontam para o aumento da prevalência de neoplasias em comparação à população que não utiliza tais medicamentos. Estudos publicados em periódicos criteriosos ressaltam que as evidências atuais, as características farmacológicas e a vigilância pós-lançamento não apontam para maiores riscos de desenvolvimento de neoplasias⁴⁵.

Os inibidores de calcineurina continuam a ser utilizados, todavia alguns cuidados devem ser tomados, seguindo as orientações da FDA. É importante que o medicamento seja utilizado conforme as orientações de bula, que refletem as indicações liberadas pelos órgãos regulatórios. No Brasil, os inibidores de calcineurina estão liberados para o tratamento da DA e dermatite de contato. É importante que se oriente o paciente quanto à necessidade da proteção solar, medida que já deveria ser largamente recomendada, principalmente na vigência de tal medicação. O uso dos inibidores de calcineurina deve ser intermitente, ou seja, mesmo que utilizado por longo prazo, deve ser aplicado somente durante o período de exacerbação do quadro e até 1 semana após a melhora. O tratamento deve ser recomendado quando a corticoterapia é ineficiente ou a localização da lesão levar a grande possibilidade de efeitos colaterais relacionados à corticoterapia, como por exemplo, em pálpebras. Todas essas medidas permitem que se aproveitem as vantagens terapêuticas e que sejam minimizados os riscos. Eventos como esses reforçam ainda mais a necessidade de que a medicação seja prescrita pelo médico e que se mantenha o seguimento do paciente durante todo o tratamento e após a finalização do mesmo. Isso faz com que se acumulem mais conhecimentos sobre a terapêutica e permite que o paciente usufrua os melhores benefícios do tratamento com o máximo de segurança.

Os inibidores de calcineurina constituem nova classe terapêutica no manejo das dermatoses alérgicas. São largamente estudados. Milhares de pacientes de diferentes faixas etárias participaram de estudos clínicos que permitiram concluir que esses medicamentos auxiliam no controle da DA, melhorando a crise, minimizando o número de exacerbações ao longo de 1 ano e diminuindo os cursos de corticoterapia. Podem contribuir para a diminuição da colonização bacteriana e fúngica. São medicamentos bem tolerados durante a aplicação e os principais efeitos adversos relacionam-se ao prurido e ardor. Os níveis séricos após o uso são muito baixos ou indetectáveis, e os estudos que avaliaram a função imunológica não demonstraram comprometimento desse sistema. Há uma preocupação da FDA quanto ao risco potencial de desenvolvimento de neoplasias, entretanto os estudos atuais não permitem estabelecer uma correlação direta. Tais medicamentos devem ser prescritos sempre por médicos, para as doenças para as quais foram preconizados e licenciados.

Referências

1. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Boguniewicz M, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:S1-21.

2. Leung DY. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2002;22:73-90.
3. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651-7.
4. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S171-6.
5. Militello G, Jacob SE, Crawford GH. Allergic contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:385-90.
6. 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;65:827-58.
7. Meingasser JG, Stutz A. Immunosuppressive macrolides: a novel class of topical agents for treatment of skin disease. *J Invest Dermatol.* 1992;98:851-5.
8. Kay JE. Structure-function relationships in the FK506-binding protein (FKBP) family of peptidylprolyl cis-trans isomerases. *Biochem J.* 1996;314:361-85.
9. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H, Moore HD, Schuurman H, Stutz A. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol.* 1997;137:568-76.
10. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, Guhl S, Welker P, Grassberger M, et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:275-80.
11. Roos TC, Geuer S, Roos S, Brost H. Recent Advances in Treatment Strategies for Atopic Dermatitis. *Drugs.* 2004;64:2639-66.
12. Concentrations of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) after topical treatment of adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:S109.
13. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology.* 2002;204:63-8.
14. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144:781-7.
15. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, Lateo S, Davies T, Scott G, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child.* 2003;88:969-73.
16. Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit.* 1995;17:584-91.
17. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:555-61.
18. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, Geiger E, Heberstok J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypical and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:519-25.
19. de Paulis A, Cirillo R, Cicarelli A, Columbo M, Marone G. Antiinflammatory effect of FK 506 on human basophils. *Transplant Proc.* 1991;23:2905-6.
20. Toyoda M. Antipruritic mechanism of tacrolimus ointment for atopic dermatitis: consideration of dermatoneuronal factors. *Clinical Dermatology.* 2003;57:45-50.
21. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:196-7.
22. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S47-57.
23. Soter NA, Fleischer AB Jr., Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S39-46.
24. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001;10:11-8.
25. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186:23-31.
26. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs.* 2002;62:817-40.
27. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1998;134:805-9.
28. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol.* 1999;141:264-73.
29. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S28-38.
30. FK 506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK 506 ointment vs. alclometasone dipropionate ointment in atopic dermatitis (face and neck). *Acta Dermatol (Kyoto).* 1997;92:277-88.
31. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2000;136:999-1006.
32. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S58-64.
33. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Folster-Holst R, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152:1282-9.
34. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:547-55.
35. Boguniewicz M. Update on atopic dermatitis: insights into pathogenesis and new treatment paradigms. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25:279-82.
36. Bula do Pimecolimo. http://www.elidel.info/BZ/PT/protected/Elidel_BULA.doc Acesso: 20/08/2006.
37. Bula do Tacrolimo. http://www.roche.com.br/Products/protopic_PT.htm?setcategory=1 Acesso: 20/08/2006.
38. Hofman T, Cranswick N, Kuna P, Boznanski A, Latos T, Gold M, 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. *Arch Dis Child.* 2006;[Epub ahead of print].
39. Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J, Jaracz E, Rico MJ. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S206-13.
40. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:247-53.
41. Food and Drug Administration. Warning concerning long-term safety of topical calcineurin. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021302s011lbl.pdf>. Acesso: 21/08/2006.
42. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology issues statement in response to FDA decision related to two eczema medications. http://www.aad.org/public/News/NewsReleases/fda_decision.htm. Acesso: 21/08/2006.
43. http://www.aad.org/NR/rdonlyres/752ED70B-1424-4985-A752-50835CABDE85/0/Patient_info_10_20.pdf. Acesso: 21/08/2006.
44. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol.* 2005;153:701-5.
45. Spergel JM, Leung DY. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6:270-4.

Correspondência:

Ana Paula B. Moschione Castro
 Rua Pedro Pomponazzi, 890/21 - Vila Mariana
 CEP 04115-050 - São Paulo, SP
 E-mail: moschione@uol.com.br