

Uso da ciclosporina em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave: experiência clínica em hospital terciário^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Dermatite atópica (DA) é uma das dermatoses mais comuns na faixa etária pediátrica e sua prevalência tem aumentado nos últimos anos em todo o mundo.¹ Numa revisão sistemática, a prevalência chegou a 22,6% nas crianças e até 17% em adolescentes e adultos.²

Barreira cutânea disfuncional, resposta inflamatória com predomínio do padrão Th2 e microbioma alterado fazem parte da etiopatogenia. Infecções bacterianas e virais são frequentes. Nos casos moderados e graves, o uso de imunossupressores sistêmicos é necessário.³

A gravidade da DA pode ser medida por meio de escalas, como SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index*). Pontuação de 0 a 28 corresponde à DA leve, de 29 a 48 à DA moderada e de 49 a 103, DA grave.⁴ Associação positiva entre DA e depressão grave em adolescentes tem sido descrita. A melhora clínica pós-tratamento parece reduzir esse risco.⁵

No tratamento dos casos graves, corticosteroides sistêmicos, ciclosporina A, metotrexato, fototerapia e medidas para restauração da barreira cutânea, como hidratantes e emolientes, são utilizados.^{1,3} A ciclosporina é aprovada em muitos países da Europa e no Brasil para DA grave em adultos; pode ser usada em crianças e adolescentes com DA grave e refratária (*off label*).⁵ A dose utilizada é de 3 a 5 mg/kg/dia. Na literatura, há relatos de doses iniciais até 7 mg/kg/dia, reduzidas gradualmente até 3 mg/kg/dia (dose de manutenção) por períodos de até dois anos.^{1,6}

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou o uso da ciclosporina para tratamento da DA grave em adultos, mas ela não é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que dificulta o acesso ao medicamento.

Realizamos um estudo retrospectivo observacional, por meio da revisão dos prontuários e registros fotográficos de 16 pacientes entre 5 e 19 anos (média de 11,94 anos com desvio-padrão de 4,37 e mediana de 12 anos), diagnosticados com DA moderada a grave, acompanhados no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica, de hospital terciário de referência na cidade de São Paulo, entre 2011 e 2021.

Os pacientes incluídos usaram a ciclosporina A, em média 3 mg/kg/dia, por período mínimo de seis meses. Resposta terapêutica, efeitos colaterais da medicação e comorbidades preexistentes não atópicas, como depressão, foram avaliados.

Tabela 1 Valores descritivos do SCORAD pré- e pós-tratamento

Momento	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
Pré	16	69,54	12,10	50,00	95,00
Pós	16	38,25	13,28	22,10	79,55

p* = 0,001 (*) Nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Wilcoxon.

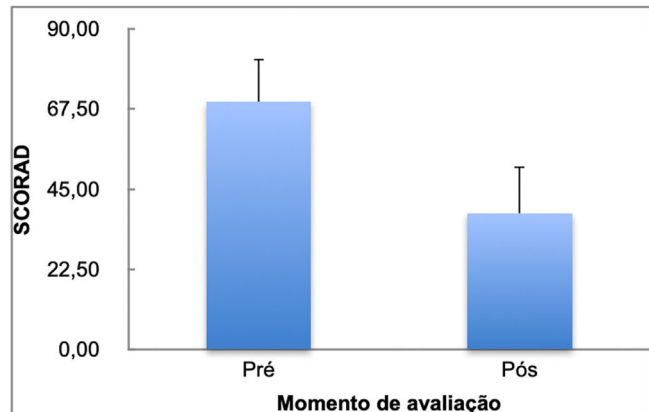


Figura 1 Valores de média e desvio-padrão do SCORAD nos momentos pré e pós.

Dezesseis pacientes foram incluídos: nove (56,3%) do sexo feminino e sete (43,8%) do sexo masculino. Quatorze (87,5%) apresentaram ao menos uma internação hospitalar, e 6,3% foram internados seis vezes em decorrência de infecções cutâneas secundárias dos tipos bacteriana e viral, o que poderia estar relacionado ao tratamento com a ciclosporina.

Na **tabela 1**, a pontuação do SCORAD pré e pós-tratamento com ciclosporina demonstra decréscimo significativo do SCORAD após o tratamento (p = 0,001).

Na **figura 1** estão os valores de média e desvio-padrão do SCORAD antes e após o uso da ciclosporina. A duração do tratamento variou de 1 a 30 meses (média de 11,73 meses, com desvio-padrão de 7,06 meses e mediana de 11 meses). Três pacientes (18,8%) interromperam o tratamento: um por infecção cutânea bacteriana, um por transplante hepático decorrente de hepatopatia autoimune não relacionada à ciclosporina e outro por motivo desconhecido. Sete pacientes (43,8%) apresentaram efeitos colaterais: quatro (25%) hipertricose e três (18,7%) infecção cutânea dos tipos bacteriana e viral. Efeitos adversos potencialmente graves, como aumento da creatinina sérica e hipertensão arterial isolada, mais comuns em adultos,^{7,8} não foram evidenciados neste estudo.

Harper et al. descreveram alterações transitórias nos níveis séricos de creatinina em quatro crianças, com normalização espontânea ou logo após a redução da dose da ciclosporina. Apesar de serem efeitos colaterais mais comuns no adulto, o monitoramento da pressão arterial e da função renal deve ser realizado quando se utiliza a ciclosporina na população pediátrica.^{6,7}

O delta de variação percentual do SCORAD (valor pós - valor pré/valor pré*100) encontra-se

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.10.006>

☆ Como citar este artigo: Proença CC, Mayor SA, Ragazzo TS, Munhoz SD, Pires CG. Use of cyclosporine in children and adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary Hospital. *An Bras Dermatol*. 2023;98:526-8.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

entre –76,11% a 11,18% (média de –43,71% com desvio-padrão de 19,95% e mediana de –49,28%).

Houve redução acima de 30% do SCORAD em 75% dos pacientes tratados com ciclosporina A, o que demonstra eficácia terapêutica. Dados semelhantes foram relatados na literatura.^{7,9,10}

Não houve correlação significativa entre o tempo de duração do tratamento e o delta de variação do SCORAD (coeficiente de correlação de Spearman: $r=0,035$; $p=0,896$).

Os grupos com e sem efeito colateral não apresentaram diferença relevante em relação ao delta de variação do SCORAD.

Ocorrência de malignidade (linfomas e carcinoma espinocelular) pode estar associada ao emprego de altas doses de ciclosporina em pacientes transplantados, e também ao uso da ciclosporina em psoriásicos já tratados com metotrexato e/ou com fototerapia.⁸ Nenhum caso de malignidade associado ao uso da ciclosporina foi observado neste estudo e nem outro semelhante na literatura.⁸

Entre as comorbidades presentes pré-tratamento com ciclosporina, a depressão, diagnosticada por psiquiatra, foi constatada em 43,8% dos pacientes.

Apesar de mais frequente nos pacientes adultos com DA moderada e grave, crianças e adolescentes com DA têm apresentado quadros graves de depressão e outros distúrbios psiquiátricos.⁵ Mais estudos com a população pediátrica são necessários para elucidar a correlação de doenças psiquiátricas e dermatite atópica.

O uso da ciclosporina A no tratamento das formas moderadas e graves de DA em adultos é eficaz e bem documentado na literatura. Faltam estudos na população pediátrica no Brasil.

O presente estudo nos permitiu concluir que a ciclosporina foi eficaz e bem tolerada no tratamento de crianças e adolescentes com DA moderada/grave, na dose de 3 a 5 mg/Kg/dia.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Carolina Contin Proença: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Silvia Assumpção Mayor: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Thaiz Storni Ragazzo: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de

casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sandy Daniele Germano Munhoz: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.






Carolina Gadelha Pires: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Briscoe CC, Reich P, Fritz S, Coughlin CC. Staphylococcus aureus antibiotic susceptibility patterns in pediatric atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol.* 2019;36:482–5.
2. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00160.
3. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado M, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94:67–75.
4. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186:23-31.
5. Ronnstand ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:448–56, e30.
6. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol.* 2019;36:36–65.
7. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000;142:52–8.
8. Hijnen DJ, Berge OTMIK, Brujinzeel-Koomen LT, Bruin-Weller CAFMMS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J EADV.* 2007;21:85–9.
9. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, Bräutigam M, Weidinger G, Renz H, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:216–23.
10. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr.* 2013;172:351–6.

Carolina Contin Proença *,
 Silvia Assumpção Soutto Mayor ,
 Thaiz Storni Ragazzo ,
 Sandy Daniele Germano Munhoz 
 e Carolina Gadelha Pires 

Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: carolcontin@hotmail.com (C.C. Proença).

Recebido em 3 de agosto de 2022; aceito em 14 de outubro de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.03.029>

2666-2752/ © 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).