

MODULAÇÃO IMUNOLÓGICA NA DERMATITE ATÓPICA: AVANÇOS TERAPÊUTICOS E PERSPECTIVAS FUTURAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.0021425050513>

Data de aceite: 20/05/2025

Maria Eduarda Castilho D'Ávila

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Natália Barreto e Sousa

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

IMMUNOLOGICAL MODULATION IN ATOPIC DERMATITIS: THERAPEUTIC ADVANCES AND FUTURE PERSPECTIVES

ABSTRACT: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease mediated by exacerbated immune responses, particularly Th2 cells. Therapeutic advances include biologics such as dupilumab and tralokinumab, which target specific inflammatory pathways, improving clinical outcomes. Skin microbiota modulation and early emollient use emerge as promising preventive strategies. Comparison of systemic therapies, such as cyclosporine and methotrexate, highlights the need for personalized treatment. Research continues to advance in the search for more effective and safer therapies for managing AD.

KEYWORDS: Atopic dermatitis; children; Immunity

RESUMO: A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica mediada por respostas imunológicas exacerbadas, especialmente das células Th2. Avanços terapêuticos incluem o uso de imunobiológicos, como dupilumabe e tralokinumabe, que bloqueiam vias inflamatórias específicas, melhorando os desfechos clínicos. A modulação da microbiota cutânea e o uso precoce de emolientes surgem como estratégias preventivas promissoras. A comparação entre terapias sistêmicas, como ciclosporina e metotrexato, destaca a necessidade de individualizar o tratamento. A pesquisa continua a avançar na busca por terapias mais eficazes e seguras para o controle da DA.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatite atópica; criança, imunidade.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por prurido intenso, xerose e inflamação cutânea recorrente. Sua patogênese envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, tornando-se uma condição multifatorial de grande relevância na dermatologia e imunologia clínica. Nos últimos anos, avanços científicos permitiram uma compreensão mais detalhada dos mecanismos imunológicos subjacentes à DA, resultando no desenvolvimento de novas terapias que visam modular a resposta inflamatória e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (PALLER et al., 2025). O sistema imunológico exerce um papel central na DA, sendo dominado por uma resposta exacerbada das células T auxiliares do tipo 2 (Th2) e Th22. O aumento da expressão de interleucinas como IL-4, IL-13, IL-31 e IL-22 contribui para a disfunção da barreira cutânea e a inflamação persistente da pele. Estudos apontam que a ativação da via JAK-STAT está diretamente envolvida na patogênese da DA, sendo um alvo terapêutico promissor para modular a resposta inflamatória (RACHUBINSKI et al., 2024).

A relação entre a barreira epidérmica e a imunidade inata na DA tem sido amplamente estudada. Pacientes com DA apresentam uma barreira cutânea comprometida, facilitando a entrada de alérgenos, irritantes e microrganismos. A disfunção na produção de filagrina, proteína essencial para a integridade da epiderme, foi associada a formas mais graves da doença. Estratégias terapêuticas que reforçam a barreira cutânea, como o uso precoce de emolientes, podem reduzir a inflamação e prevenir o desenvolvimento da DA em crianças predispostas (BRADSHAW et al., 2024).

Os imunobiológicos representam um grande avanço no tratamento da DA moderada a grave. O dupilumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia IL-4 e IL-13, demonstrou eficácia significativa na redução da inflamação e do prurido, melhorando os desfechos clínicos dos pacientes. Estudos indicam que a modulação dessas citocinas leva à normalização da barreira epidérmica e à redução dos níveis de IgE, corroborando a relevância da via Th2 na patogênese da DA (STARRENBURG et al., 2024).

O impacto das terapias imunomoduladoras na resposta vacinal também foi investigado. Pacientes em uso de imunossupressores sistêmicos, como metotrexato, podem apresentar uma resposta vacinal reduzida, levando a uma proteção subótima contra infecções. Ensaios clínicos demonstraram que uma breve interrupção do tratamento pode melhorar a resposta imunológica sem comprometer significativamente o controle da DA (ABHISHEK et al., 2022).

A microbiota cutânea desempenha um papel essencial na homeostase da pele, e sua disbiose está fortemente associada à DA. O supercrescimento de *Staphylococcus aureus* é um achado comum em lesões de DA, exacerbando a inflamação e dificultando a cicatrização. O tratamento com tralokinumabe, um inibidor de IL-13, demonstrou restaurar a diversidade microbiana da pele, reduzindo a predominância de *S. aureus* e melhorando a função da barreira cutânea (BECK et al., 2023).

A comparação entre diferentes abordagens terapêuticas para DA mostrou que agentes imunossupressores como ciclosporina e metotrexato podem ser eficazes no controle da doença, mas apresentam perfis distintos de segurança e efeitos colaterais. Enquanto a ciclosporina proporciona alívio mais rápido dos sintomas, o metotrexato oferece melhor manutenção da remissão a longo prazo, sendo uma opção viável para pacientes com DA grave e refratária (FLOHR et al., 2023).

A modulação da resposta inflamatória também pode ser alcançada por meio da suplementação com probióticos. Estudos indicam que cepas de *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus casei* podem influenciar a resposta imune, reduzindo a sensibilização alérgica e melhorando a função da barreira intestinal e cutânea. Esses achados sugerem um potencial benefício dos probióticos na prevenção e no controle da DA (CUKROWSKA et al., 2021).

Além das terapias farmacológicas, intervenções tópicas desempenham um papel crucial no manejo da DA. O uso de corticosteroides tópicos combinado com imunobiológicos demonstrou otimizar os desfechos clínicos, proporcionando um controle mais efetivo da inflamação cutânea. Ensaios clínicos indicam que a combinação de tralokinumabe com corticosteroides melhora significativamente a resposta terapêutica, reduzindo a necessidade de tratamentos sistêmicos de longo prazo (SILVERBERG et al., 2022).

Embora terapias alternativas sejam frequentemente exploradas, nem todas possuem embasamento científico robusto. O uso de banhos com vinagre de maçã, por exemplo, não demonstrou impacto significativo na microbiota cutânea ou na inflamação da DA, sugerindo que intervenções baseadas em evidências devem ser priorizadas no manejo da doença (LUU et al., 2021).

Dessa forma, a compreensão da relação imunológica na DA tem avançado substancialmente, permitindo o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes. A modulação da resposta Th2, a restauração da microbiota cutânea e o fortalecimento da barreira epidérmica representam estratégias essenciais para o controle da doença. O futuro do tratamento da DA dependerá da combinação de terapias personalizadas e da implementação de medidas preventivas para reduzir a carga inflamatória e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LUU et al., 2021).

Este estudo teve como objetivo revisar e analisar os mecanismos imunológicos envolvidos na dermatite atópica, com foco na resposta inflamatória, no papel da microbiota cutânea e nas abordagens terapêuticas inovadoras. Foram discutidos os efeitos do bloqueio de citocinas, a influência da modulação imunológica na resposta vacinal e novas estratégias preventivas e terapêuticas. O estudo reforça a importância da personalização do tratamento e da abordagem multidisciplinar para otimizar o controle da doença.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Atopic dermatites; children; Immunity*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1999 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 676 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 39 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 39 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 30 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 30 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

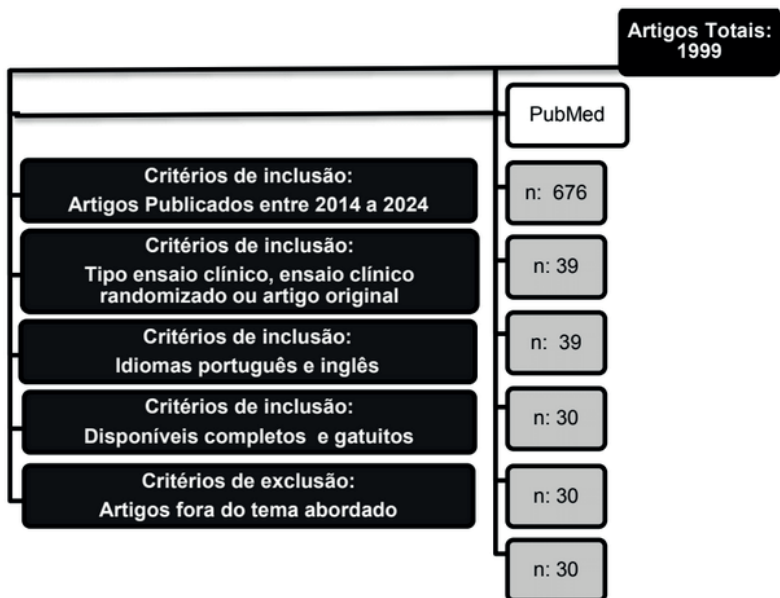


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

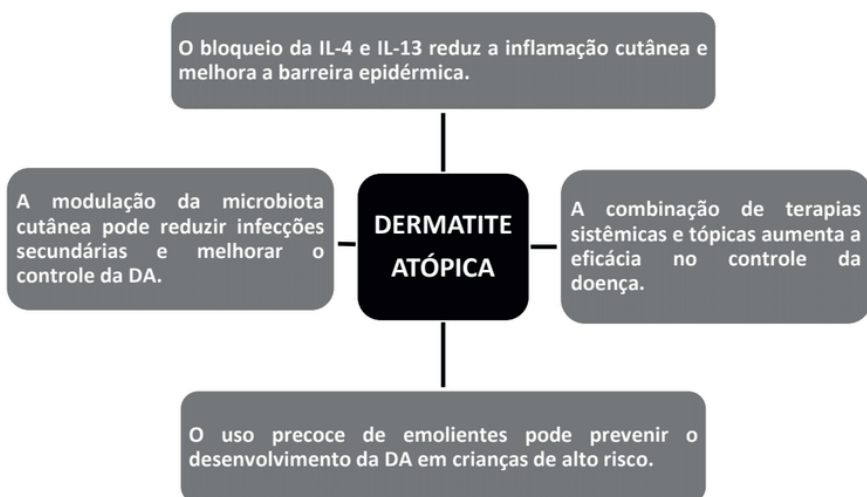


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, com forte influência do sistema imunológico. Caracteriza-se por um desequilíbrio entre respostas imunes inatas e adaptativas, com envolvimento de células Th2 e Th22, disfunção da barreira cutânea e alterações na microbiota da pele. Pesquisas recentes têm aprofundado o entendimento sobre os mecanismos imunológicos subjacentes à DA e abordagens terapêuticas inovadoras. A partir das evidências analisadas, é possível traçar um panorama abrangente sobre a relação entre imunidade e DA, com foco na modulação da resposta inflamatória, o papel dos imunobiológicos e estratégias preventivas e terapêuticas.

Estudos mostram que a inflamação na DA envolve uma ativação exacerbada do eixo Th2, com produção aumentada de interleucinas como IL-4, IL-13 e IL-31, promovendo prurido e disfunção da barreira cutânea. A inibição da via JAK-STAT, que regula essas citocinas, tem sido proposta como estratégia terapêutica para reduzir a carga inflamatória da DA. Um estudo indicou que a inibição da JAK pode reduzir a carga autoimune em condições relacionadas à DA, sugerindo um potencial benefício para o controle da inflamação crônica associada à doença (RACHUBINSKI et al., 2024).

No tratamento da DA, os imunobiológicos têm ganhado destaque. O dupilumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia IL-4 e IL-13, mostrou eficácia significativa na redução dos sintomas da DA moderada a grave. Estudos demonstram que o tratamento com dupilumabe melhora a qualidade de vida de pacientes e cuidadores, além de reduzir os níveis de IgE e a inflamação cutânea (PALLER et al., 2025). Além disso, em crianças, o dupilumabe se mostrou eficaz na redução de células B de memória (MBC2), indicando uma modulação da resposta imune (STARRENBURG et al., 2024).

A prevenção da DA é uma área de pesquisa crescente. Um ensaio clínico randomizado avaliou o uso de emolientes desde o nascimento para prevenir o desenvolvimento de DA em crianças de alto risco, concluindo que a hidratação precoce pode ter um efeito protetor contra a inflamação cutânea e a disfunção da barreira (BRADSHAW et al., 2024). Outro estudo demonstrou que a administração de probióticos pode influenciar a microbiota cutânea e intestinal, reduzindo o risco de sensibilização alérgica e inflamação associada à DA (CUKROWSKA et al., 2021).

O impacto da DA no desenvolvimento de infecções tem sido amplamente estudado. Crianças tratadas com dupilumabe apresentam menor risco de infecções bacterianas secundárias, uma vez que a modulação da resposta inflamatória ajuda a restaurar a função da barreira cutânea. Entretanto, algumas infecções virais podem ser mais frequentes em pacientes sob terapia imunomoduladora, exigindo monitoramento adequado durante o tratamento (PALLER et al., 2024).

Comparações entre tratamentos sistêmicos para DA também foram analisadas. Um estudo multicêntrico comparou ciclosporina e metotrexato no controle da DA grave em crianças e adolescentes, concluindo que ambos são eficazes, mas com perfis de efeitos colaterais distintos. A ciclosporina apresentou resposta mais rápida, enquanto o metotrexato foi associado a melhor manutenção da remissão a longo prazo (FLOHR et al., 2023).

A relação entre a DA e a microbiota cutânea também é um fator relevante na fisiopatologia da doença. O tratamento com tralokinumabe, um inibidor de IL-13, demonstrou aumentar a diversidade microbiana da pele, reduzindo a predominância de *Staphylococcus aureus*, um patógeno frequentemente encontrado em lesões de DA (BECK et al., 2023). Isso sugere que a modulação imunológica pode restaurar o equilíbrio do microbioma cutâneo, potencialmente reduzindo exacerbações da doença.

A terapia tópica e o uso de corticosteroides continuam sendo abordagens fundamentais no manejo da DA. Um estudo recente investigou a combinação de tralokinumabe com corticosteroides tópicos e demonstrou que essa abordagem melhora a resposta clínica e prolonga a remissão dos sintomas (SILVERBERG et al., 2022). Esses achados reforçam a importância da terapia combinada para controle da inflamação cutânea.

A interrupção da metotrexato no contexto de vacinação também foi avaliada, indicando que pacientes com DA podem apresentar uma resposta imune subótima à vacinação quando em uso prolongado de imunossupressores. Estudos sugerem que uma pausa na terapia pode melhorar a resposta imunológica sem comprometer significativamente o controle da doença (ABHISHEK et al., 2022).

Por fim, abordagens alternativas, como o uso de banhos com vinagre de maçã, foram investigadas, mas não demonstraram impacto significativo na microbiota cutânea ou no controle da inflamação da DA (LUU et al., 2021). Esses achados reforçam a necessidade de terapias baseadas em evidências para o manejo da DA, priorizando abordagens com eficácia comprovada.

Dessa forma, as pesquisas recentes reforçam a importância da modulação imunológica na DA, seja por meio do bloqueio de citocinas específicas, restauração da microbiota cutânea ou fortalecimento da barreira epidérmica. A combinação de terapias sistêmicas e tópicas, aliada a estratégias preventivas, representa o caminho mais promissor para o controle eficaz da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica que envolve uma interação complexa entre fatores imunológicos, genéticos e ambientais. O avanço da compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes à DA possibilitou o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, incluindo imunobiológicos como o dupilumabe, que bloqueiam vias inflamatórias específicas. Esses tratamentos têm demonstrado eficácia na redução

da inflamação cutânea, no alívio do prurido e na restauração da barreira epidérmica, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. Além das terapias imunobiológicas, estratégias preventivas como o uso precoce de emolientes e a modulação da microbiota cutânea mostraram benefícios na redução da incidência e gravidade da DA. O papel da microbiota, especialmente o controle do *Staphylococcus aureus*, revelou-se um fator relevante na inflamação cutânea, sendo uma área promissora para novas intervenções terapêuticas. A comparação entre terapias sistêmicas, como ciclosporina e metotrexato, destaca a necessidade de individualizar o tratamento conforme o perfil do paciente e a resposta terapêutica. A modulação imunológica também influencia a resposta vacinal, sendo essencial monitorar pacientes em uso de imunossupressores para garantir proteção adequada contra infecções. Portanto, a DA exige uma abordagem multidisciplinar e personalizada, combinando imunobiológicos, terapias tópicas e medidas preventivas para otimizar o controle da doença. O futuro da pesquisa deve focar na identificação de biomarcadores preditivos e no desenvolvimento de novas terapias que restaurem a homeostase cutânea e imunológica de maneira mais eficaz.

REFERÊNCIAS

- RACHUBINSKI, A. L. et al. **JAK inhibition decreases the autoimmune burden in Down syndrome.** *Elife*, v. 13, p. RP99323, 2024.
- PALLER, A. S. et al. **The effect of dupilumab on caregiver- and patient-reported outcomes in young children with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a placebo-controlled, phase 3 study.** *J Am Acad Dermatol*, v. 92, n. 1, p. 116-126, 2025.
- STARRENBURG, M. E. et al. **Dupilumab treatment decreases MBC2s, correlating with reduced IgE levels in pediatric atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol*, v. 154, n. 5, p. 1333-1338.e4, 2024.
- BRADSHAW, L. E. et al. **Emollient application from birth to prevent eczema in high-risk children: the BEEP RCT.** *Health Technol Assess*, v. 28, n. 29, p. 1-116, 2024.
- PALLER, A. S. et al. **Dupilumab Safety and Efficacy up to 1 Year in Children Aged 6 Months to 5 Years with Atopic Dermatitis: Results from a Phase 3 Open-Label Extension Study.** *Am J Clin Dermatol*, v. 25, n. 4, p. 655-668, 2024.
- CORK, M. J. et al. **Clinically Meaningful Responses to Dupilumab Among Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis who did Not Achieve Clear or Almost Clear Skin According to the Investigator's Global Assessment: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial.** *Acta Derm Venereol*, v. 104, p. adv13467, 2024.
- PALLER, A. S. et al. **Infections in Children Aged 6 Months to 5 Years Treated with Dupilumab in a Placebo-Controlled Clinical Trial of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.** *Paediatr Drugs*, v. 26, n. 2, p. 163-173, 2024.
- FLOHR, C. et al. **Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial.** *Br J Dermatol*, v. 189, n. 6, p. 674-684, 2023.

SACH, T. H. et al. **Emollients for preventing atopic eczema: Cost-effectiveness analysis of the BEEP trial.** *Clin Exp Allergy*, v. 53, n. 10, p. 1011-1019, 2023.

SIEGFRIED, E. C. et al. **Dupilumab Provides Clinically Meaningful Responses in Children Aged 6-11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Post Hoc Analysis Results from a Phase III Trial.** *Am J Clin Dermatol*, v. 24, n. 5, p. 787-798, 2023.

PALLER, A. S. et al. **Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial.** *JAMA Dermatol*, v. 159, n. 6, p. 596-605, 2023.

FLOHR, C. et al. **Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial.** *J Dermatolog Treat*, v. 34, n. 1, p. 2200866, 2023.

BECK, L. A. et al. **Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial.** *J Am Acad Dermatol*, v. 88, n. 4, p. 816-823, 2023.

BRADSHAW, L. E. et al. **Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial.** *Allergy*, v. 78, n. 4, p. 995-1006, 2023.

SILVERBERG, J. I. et al. **Tralokinumab Plus Topical Corticosteroids as Needed Provides Progressive and Sustained Efficacy in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Over a 32-Week Period: An ECZTRA 3 Post Hoc Analysis.** *Am J Clin Dermatol*, v. 23, n. 4, p. 547-559, 2022.

ABHISHEK, A. et al. **Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial.** *Lancet Respir Med*, v. 10, n. 9, p. 840-850, 2022.

DANBY, S. G. et al. **Different types of emollient cream exhibit diverse physiological effects on the skin barrier in adults with atopic dermatitis.** *Clin Exp Dermatol*, v. 47, n. 6, p. 1154-1164, 2022.

TOTTERDELL, J. A. et al. **Statistical analysis plan for the OPTIMUM study: optimising immunisation using mixed schedules, an adaptive randomised controlled trial of a mixed whole-cell/acellular pertussis vaccine schedule.** *Trials*, v. 23, n. 1, p. 121, 2022.

DANBY, S. G. et al. **Enhancement of stratum corneum lipid structure improves skin barrier function and protects against irritation in adults with dry, eczema-prone skin.** *Br J Dermatol*, v. 186, n. 5, p. 875-886, 2022.

JABBAR-LOPEZ, Z. K. et al. **Randomized controlled pilot trial with ion-exchange water softeners to prevent eczema (SOFTER trial).** *Clin Exp Allergy*, v. 52, n. 3, p. 405-415, 2022.

LUU, L. A. et al. **Apple cider vinegar soaks do not alter the skin bacterial microbiome in atopic dermatitis.** *PLoS One*, v. 16, n. 6, p. e0252272, 2021.

CUKROWSKA, B. et al. **The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study.** *Nutrients*, v. 13, n. 4, p. 1169, 2021.

BADI, Y. E. et al. **Mapping atopic dermatitis and anti-IL-22 response signatures to type 2-low severe neutrophilic asthma.** *J Allergy Clin Immunol*, v. 149, n. 1, p. 89-101, 2022.

MARRS, T. et al. **Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods.** *J Allergy Clin Immunol*, v. 147, n. 2, p. 613-621.e9, 2021.

NOCERINO, R. et al. **The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study.** *J Pediatr*, v. 232, p. 183-191.e3, 2021.

CORK, M. J. et al. **Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to <12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study.** *Br J Dermatol*, v. 184, n. 5, p. 857-870, 2021.

SIMPSON, E. L. et al. **Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.** *Lancet*, v. 396, n. 10246, p. 255-266, 2020.

AHN, S. H. et al. **Effects of *Lactobacillus pentosus* in Children with Allergen-Sensitized Atopic Dermatitis.** *J Korean Med Sci*, v. 35, n. 18, p. e128, 2020.

SUZUKI, T. et al. **Effect of the *Lactococcus lactis* 11/19-B1 Strain on Atopic Dermatitis in a Clinical Test and Mouse Model.** *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 763, 2020.

CHALMERS, J. R. et al. **Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial.** *Lancet*, v. 395, n. 10228, p. 962-972, 2020.