



Ácidos Graxos na Dermatite Atópica: Etiopatogenia e Terapêutica

Fatty Acids in Atopic Dermatitis: Etiopathology and Treatment

Ana Paula Moschione Castro¹, Cristina Miuki Abe Jacob², Antonio Carlos Pastorino², Anete Sevciovic Grumach³.

Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara", Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Unitermos: Dermatite atópica, Ácidos graxos, Terapêutica, Etiopatogenia
Keywords: Atopic dermatitis, Fatty acid, Treatment, Etiopathology

RESUMO:

A incidência de Dermatite Atópica (DA) assim como dos demais processos alérgicos vem crescendo. Seu diagnóstico é essencialmente clínico, sendo descritas alterações laboratoriais e histopatológicas em associação com esta doença. São apresentados os mecanismos etiopatogênicos da

DA, destacando-se os distúrbios dos ácidos graxos essenciais resultantes do bloqueio da enzima 6-dessaturase.

A terapêutica é abordada descrevendo as medidas gerais, o tratamento medicamentoso e a suplementação de ácidos graxos nestes pacientes.

Introdução

A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico, é uma patologia de caráter crônico, com manifestações clínicas características, sendo considerado o componente cutâneo das doenças atópicas. Ocorre predominantemente na infância, sendo que mais de 85% dos pacientes apresentam as manifestações clínicas iniciais nos primeiros cinco anos de vida. Apenas 2% dos casos novos ocorrem acima dos 45 anos de idade (5).

A incidência da dermatite atópica vem crescendo assim como a dos demais processos alérgicos, atingindo 10% da população pediátrica americana (5). Inúmeros fatores podem estar contribuindo para este aumento tais como: a exposição precoce a alérgenos e irritantes ambientais e a maior ingestão de alimentos industrializados.

O diagnóstico da DA é essencialmente clínico, sen-

do aceitos atualmente os critérios de Hanifin e Rajka (Quadro I) (3). São necessários três critérios maiores e três menores para confirmação diagnóstica. É importante lembrar outros diagnósticos diferenciais em crianças, tais como: a psoríase, a escabiose, a síndrome de hiper-IgE e deficiências enzimáticas que podem apresentar quadro cutâneo semelhante.

Apesar do caráter crônico do eczema atópico, caracterizado por liquenificação, ocorrem períodos de agudização onde são observados hiperemia e exsudação da pele. A distribuição deste eczema é variável de acordo com a idade do paciente. Nos lactentes há maior acometimento da face e região flexora dos membros, sendo que em crianças mais velhas e adultos ocorre predomínio das lesões em região extensora dos braços e pernas e da nuca e pescoço.

Os fatores de pior prognóstico da doença incluem: história familiar de atopia, sexo feminino, gravidade das lesões e associação com outras manifestações atópicas.

1 - Médica estagiária e Ex-Residente de 3º ano da Unidade de Alergia e Imunologia do ICr - HCFMUSP.

2 - Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da USP e Médicos assistentes da Unidade de Alergia e Imunologia do ICr - HCFMUSP.

3 - Doutor em Pediatria pela Faculdade de Medicina da USP e Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do ICr - HCFMUSP



Etiopatogenia

Vários mecanismos estão envolvidos na etiopatogenia da dermatite atópica, sendo citadas alterações imunológicas, funcionais e metabólicas.

I - Alterações imunológicas

O envolvimento do sistema imune na gênese da dermatite atópica pode ser evidenciado pelos achados histopatológicos, além das alterações laboratoriais descritas Tipo I (mediada por IgE) nesta patologia.

À microscopia óptica observa-se um infiltrado celular composto de macrófagos e linfócitos principalmente do tipo auxiliar (T "helper"-Th), tanto nos estágios agudos quanto crônicos da doença. Outras células envolvidas incluem as células de Langerhans (células apresentadoras de antígenos na pele) e os mastócitos, cujas populações encontram-se aumentadas nesta patologia. Embora não haja infiltrado eosinofílico importante, técnicas de imunofluorescência mostram grande quantidade de proteína básica de eosinófilo.

A participação da hipersensibilidade do Tipo I nesta patologia é evidenciada pelos altos níveis de IgE encontrados em 80% dos pacientes com DA. Entre os possíveis fatores responsáveis por este achado encontram-se alterações na regulação da síntese desta imunoglobulina e na produção de interferon gama (INF- γ) (inibidor da síntese de IgE) demonstrado por Reinhold e cols em cultura de linfócitos destes pacientes. ⁽¹⁸⁾

Outra alteração imunológica observada por Sampson e McCaskill foi o achado de positividade de testes cutâneos para alimentos em 90% dos pacientes com DA. Estes autores atribuem este grande número de resultados positivos a uma liberação inespecífica e aumentada de histamina pelos basófilos destes pacientes. ⁽²⁰⁾

Alguns estudos sugerem o comprometimento da imunidade celular na dermatite atópica, já que alguns pacientes apresentam uma resposta de hipersensibilidade tardia diminuída e maior susceptibilidade a infecções virais, como o herpes simples (5,15).

II. Alterações Funcionais e Metabólicas

1. Bloqueio Beta-adrenérgico

Os pacientes portadores de DA apresentam alte-

rações funcionais no sistema nervoso autônomo, conforme evidenciado pelos achados de dermatografismo branco e alterações de temperatura em extremidades corpóreas. Ambos achados podem estar relacionados com o bloqueio beta-adrenérgico descrito por Szentivanyi em pacientes alérgicos. Segundo esta teoria existe uma hiporresponsividade ao sistema beta adrenérgico com predomínio alfa-adrenérgico e consequente resposta vascular anômala. ^(5,15,25)

2. Aumento da Ação da Fosfodiesterase

Hanifin e Rajka (3) demonstraram que há diminuição dos níveis de AMP-cíclico nas células dos pacientes com eczema atópico. Isto se deve a uma ação aumentada da fosfodiesterase monofosfato-específica nestes pacientes. Confirmando estes achados, Stranegård & Stranegård (23) estudou os efeitos do AMP-cíclico na síntese de IgE concluindo que os inibidores da fosfodiesterase levam a uma supressão de sua síntese "in vitro".

3. Distúrbios dos Ácidos Graxos Essenciais (AGE)

A importância dos ácidos graxos essenciais na etiopatogenia da DA foi sugerida pela semelhança entre os achados clínicos destes pacientes e daqueles com distúrbios no metabolismo de AGE, tais como pele xerótica, com extensa perda de água e alterações na composição de gordura da barreira transepitelial.

Hansen e cols, em 1947 (4), inicialmente sugeriram que o eczema atópico pudesse estar relacionado a deficiência de ácidos graxos, sendo que na época não havia técnicas laboratoriais disponíveis para detectar a exata alteração deste metabolismo.

Horrobin, em 1989 (6) faz uma extensa revisão sobre o papel dos ácidos graxos essenciais e seu metabolismo conforme representado nas **Figuras 1 e 2**. Há duas vias de produção de AGE: a primeira é derivada do ácido linoléico e a segunda, do ácido alfa-linolênico. Os produtos formados a partir do ácido linoléico são o ácido gama linolênico, o ácido dihomogamalinolênico e o ácido aracdônico. Estes últimos três ácidos serão convertidos em prostaglandinas e tromboxanes pelas cicloxigenases, tornando-se importantes mediadores da resposta inflamatória. O principal produto da degradação do ácido alfa-linolênico é o ácido eicosapentaenóico.

O mecanismo mais importante de lesão na DA parece ser o bloqueio enzimático da 6-dessaturase, conforme demonstrado por vários autores (6,9). Este bloqueio levaria a uma deficiência de metabólitos com



Figura 1. METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS
Modificado de Horrobin, D.F., 1989 (8).

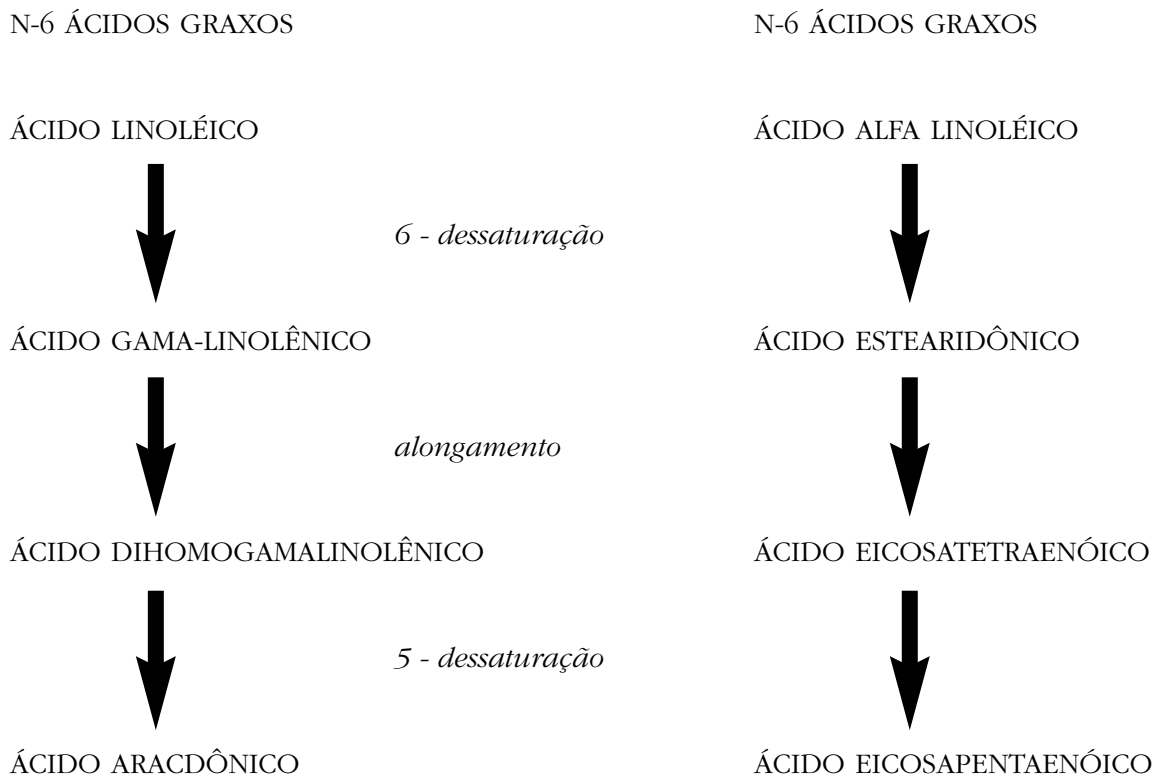
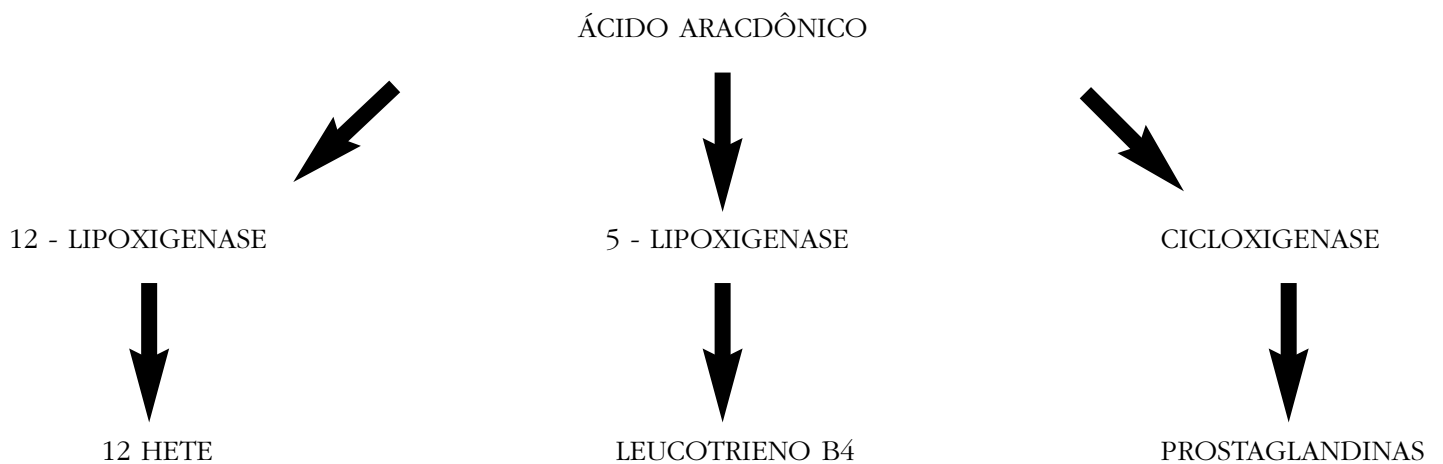


Figura 2. METABÓLITOS DO ÁCIDO ARACDÔNICO
Horrobin, D.F., 1989 (8)





papel fundamental na manutenção da integridade da pele e também função imunomoduladora (6,10).

Vários estudos comparando os níveis e a composição de AG entre pacientes com DA e indivíduos normais encontraram aumento do ácido linoléico e diminuição de seus metabólitos, tanto em tecido adiposo, plasma e hemácias (8,24,30). Shafer e cols, em 1991, não confirmaram estes achados quando avaliou estas alterações em neutrófilos de pacientes com DA, porém constataram nestas células a liberação anormal de leucotrieno B₄ (22).

Mais recentemente, tem sido estudado o papel de

um importante metabólito do ácido aracdônico, a prostaglandina E₂ (PGE₂) na gênese dos processos alérgicos. A PGE₂ funcionaria como inibidor da síntese de IL-4 e com a sua diminuição haveria uma facilitação na ação da interleucina 4, com conseqüente aumento da síntese de IgE (2,11,12). Melnik e cols, estudando a síntese "in vitro" de IgE em polimorfonucleares de pacientes atópicos, demonstraram a sua inibição pela adição de quantidades fixas de prostaglandinas E₁ ou E₂, confirmando estes achados anteriormente descritos (11,12).

Quadro I

Critérios para Diagnóstico de Dermatite Atópica

A. Critérios Clínicos Maiores ou Absolutos (3 ou mais)

- Prurido
- Morfologia e distribuição típica das lesões (envolvimento extensor e facial nas crianças e liquenificação e linearidade flexural nos adultos)
- Dermatite crônica e recidivante
- História pessoal ou familiar de atopia

B. Critérios Clínicos Menores ou Relativos (3 ou mais)

Exame dermatológico

- Asteatose
- Hiperlinearidade palmar
- Queratose pilar
- Ictiose vulgar
- Pregas infra-orbitais de Dennie-Morgan
- Ptiríase alba
- Dermografismo branco
- Palidez ou eritema facial
- Quelitite
- Eczema de mamilo
- Pregas anteriores no pescoço
- Acentuação perifolicular

- Escurecimento peri-orbital
- Alopecia areata
- Sinal de Hertogue (rarefação de sombrancelhas)

História Clínica:

- Início precoce de doença
- Tendência a infecções cutâneas
- Conjuntivites recorrentes
- Tendência a dermatites inespecíficas de mãos e pés
- Curso influenciado por fatores ambientais
- Curso influenciado por fatores emocionais
- Intolerância alimentar
- Prurido com sudorese
- Urticária colinérgica
- Enxaqueca (?)
- Hipersensibilidade ao níquel(?)

Dados Complementares

- Elevação da IgE sérica
- Hipersensibilidade cutânea do tipo 1
- Catarata
- Ceratocone

Modificação de HANIFIN JM; RAJKA G, 1980 (3).



Tratamento

A maior compreensão sobre os mecanismos etiopatogênicos da DA tem levado a novas propostas de tratamento, fazendo com que a terapêutica disponível inclua desde medidas gerais até o uso de imunossuppressores. Para escolha adequada do tratamento é importante a valorização da história clínica, com ênfase a fatores desencadeantes, de piora ou melhora do quadro. Deve-se levar em consideração a gravidade da doença e o seu tempo de instalação. Segundo Rajka (16), os pacientes com tempo de evolução superior a 6 anos são os de pior prognóstico. Roth & Kierland observaram 40% de melhora nos pacientes com DA leve, enquanto 29% dos pacientes graves melhoraram (19).

1. Medidas Gerais

As medidas gerais incluem as relacionadas ao ambiente físico bem como aos cuidados pessoais. Deve-se evitar o uso de amaciantes e sabões em pó em suas vestimentas, recomendando-se o uso de sabão de côco. As roupas de cama devem ser trocadas com maior frequência (uma vez a cada dois dias) e os pacientes devem evitar o uso de roupas de lã. Dentro do controle ambiental incluem-se as medidas para combate a poeira doméstica. Norris e cols encontram melhora do quadro de eczema apenas com medidas de controle e aplicação de soluções acaricidas (14). É importante ainda a monitorização da umidade local, evitar fumo, poluentes e animais domésticos.

Quanto aos cuidados pessoais, os pacientes portadores de dermatite atópica devem ter especial atenção ao banho, sendo recomendados banhos frios, uso de sabonetes glicerizados sem corantes, secagem rápida e hidratação cutânea imediata.

2. Tratamento Medicamentoso Clássico

O tratamento clássico inclui hidratação da pele, corticoterapia tópica e o uso de anti-histamínicos.

A hidratação da pele deve ser feita de maneira abundante quantas vezes o paciente julgar necessário, amenizando assim o ressecamento naturalmente apresentado por estes pacientes. Deve-se preferir os hidratantes sem perfume.

A corticoterapia é recomendada, não devendo superar a duas ou três aplicações tópicas diárias. Os corticóides recomendados são os de leve ou moderada potência (hidrocortisona ou triamcinolona), lembrando-se das restrições ao uso constante dos corticóides

fluorados em relação à aplicação em face e em crianças. Em casos mais graves podem ser utilizados corticóides sistêmicos por curtos períodos, não excedendo a duas semanas. A prednisona é o corticóide de escolha na dose de 1 a 2 mg/kg/dia. Alguns autores referem sucesso, em casos graves, com manutenção de baixas doses de prednisona (5mg) em dias alternados, sem efeitos colaterais. (15,17)

Os anti-histamínicos H-1 são utilizados com respostas variáveis. Recomenda-se na faixa etária pediátrica, o uso dos antihistamínicos clássicos, que atravessando a barreira hemato-encefálica, promovem um efeito sedativo facilitando o sono. São utilizadas também associações entre diferentes anti-histamínicos H-1 ou mesmo anti-histamínicos H-2 (1).

O uso de antibióticos está recomendado nos casos de agudização quando as lesões se tornam extremamente exsudativas com sangramento ou secreção purulenta. Inúmeros estudos mostram que pacientes com DA apresentam uma colonização maciça por *S.aureus* tanto em áreas secas quanto áreas exsudativas. O papel dos estafilococos na piora da lesão parece não estar só restrito à infecção. Estudos de Welbourn e cols (26,27,28) encontraram alta percentagem de resposta imediata e tardia aos antígenos estafilocócicos quando realizaram testes intradérmicos nos pacientes com dermatite atópica, detectando anticorpos anti-estafilococos em 60% dos pacientes. Vários esquemas antibióticos têm sido adotados nos casos de infecção. O uso de antibióticos sistêmicos também é recomendado em períodos de pelo menos 10 dias, sendo contra-indicada a antibioticoterapia profilática.

3. Alternativas Terapêuticas

Quando não ocorre resposta satisfatória ao tratamento clássico, novas alternativas terapêuticas têm sido utilizadas, incluindo-se neste grupo: a terapêutica de reposição de ácidos graxos, o emprego de raios ultra-violeta, o uso de inibidores da fosfodiesterase, de imunomoduladores e imunossuppressores.

Suplementação com ácidos graxos. Esta proposta terapêutica foi inicialmente referida por Hansen em 1947 (4), porém foram administradas altas doses do ácido linoleico com intolerância gástrica e abandono do tratamento. Estudos mais recentes mostram que a suplementação dos derivados do ácido linoleico (ácido gama-linoleico), consiste em uma terapêutica adequada (13,21,29). As principais fontes deste ácido são óleo de peixe e plantas como a pímula e a bo-



rage que contêm 11% e 25% de ácido gama linoleico, respectivamente (11).

Jensen, avaliando crianças portadoras de dermatite atópica, descreveu melhora de paciente amamentado ao seio, cuja mãe recebeu suplementação dietética com óleo de peixe (7), já que o leite materno possui pequena quantidade deste ácido linoleico.

O primeiro relato da utilização de óleo de prímula foi o de Wright e Burton, em 1982. Foram avaliados 99 pacientes (crianças e adultos), portadores de DA que receberam várias doses deste óleo, com melhor resposta no grupo de adultos que utilizaram altas doses (2g/dia) comparados aos grupos de menor dose ou crianças. Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais (29).

Compondo-se os efeitos de tropientes com óleo de prímula, em uma análise de 8 estudos multicêntricos, concluiu que houve melhora geral do quadro, mais acentuadamente com relação ao prurido. Os autores encontraram também aumento dos níveis plasmáticos de ácido aracdônico correlacionando-os com a melhora clínica. O tempo médio de tratamento foi de 8-12 semanas com dose diária de 2 a 6 g/dia (13).

Shaffer & Kragballe, em 1991, avaliam, além dos aspectos clínicos, alterações plasmáticas e na composição dos ácidos graxos na pele dos pacientes com DA (21). Os pacientes que utilizaram 6 g/dia por 10 semanas, apresentaram elevação dos níveis dos metabólitos do ácido linoleico na pele.

Assim, a terapêutica com suplementação de ácidos graxos essenciais, em especial o ácido gama-linoléico, constitui-se em alternativa para pacientes com DA, quando utilizado em conjunto com outras medidas anteriormente citadas.

Summary

Fatty Acids in Atopic Dermatitis Etiopathology and Treatment

The incidence of Atopic Dermatitis (AD) and the other allergic diseases have been increasing. Its diagnosis is mainly clinical and laboratorial and histopathologic findings are also described in this disease.

Etiopathologic mechanisms of AD are described, emphasizing the involvement of essential fatty acids related to 6-desaturase impairment.

The treatment is presented, including general

care, drug therapy and dietary supplementation of fatty acid.

Referências Bibliográficas

1. ADVENIER, C.; QUEILLE-ROUSSEL, C. Rational use of antihistamines in allergic dermatological conditions. *Drugs*, 38: 634-44, 1989.
2. FAN, Y.Y.; CHAPKIN, R.S. Mouse peritoneal macrophage prostaglandin E1, synthesis is altered by dietary gamma-linolenic acid. *J. Nutr.* 122:1600-6, 1992.
3. HANIFIN, J.M.; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermat Venereal*, 92 (suppl): 44-7, 1980.
4. HANSEN, A.E.; KNOTT, E.M.; WIESE, H.F.; SHAPERMAN, E.; McQUARRIE, I. Eczema and essential fatty acids. *Am J Dis Child*, 73: 1-17, 1947.
5. HORAN, R.F.; SCHNEIDER, L.; SHEFFER, A.L. Skin disorders and mastocytosis. *JAMA*, 268(20):2858-68, 1992.
6. HORROBIN, D.F. Essential fatty acids in Clinical Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 20: 1045-1053, 1989.
7. JENSEN, R.G.; FERRIS, A.M.; LANMI-KEEFE, C.J.; HENDERSON, R.A.; BUSH, V.J.; CALDERA, M.S. Possible alleviation of atopic eczema in a breast-fed infant by maternal supplementation with a fish oil concentrate. *J Ped Gastroenterol Nutr*, 14: 474-475, 1992.
8. LINDSKOV, R.; HOLMER, G. Polyunsaturated fatty acids in plasma, red blood cells and mononuclear cell phospholipids of patients with atopic dermatitis. *Allergy*, 47:517-521, 1992.
9. MANKU, M.S.; HORROBIN, D.F.; MORSE, N.; KYTE, V.; JENKINS, K. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine* 9:615-28, 1982.
10. MANKU, M.S.; HORROBIN, D.F.; MORSE, N.L.; WRIGHT, S.; BURTON, J.L. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br. J. Dermatol.*, 110:643-8, 1984.
11. MELNIK, B.C.; PLEWIG, G. Atopic dermatitis and disturbances of essential fatty acid and



- prostaglandin E metabolism. *J Am Acad Dermatol*, 25 (5pt1): 859-860, 1991.
12. MELNIK, B.C.; PLEWIG, G.; TSHUNG, T. Disturbances of essential fatty acids and prostaglandin E mediated immunoregulation in atopy. *Prostaglandins, leukotrienes and Essential fatty acids*, 42: 125-130, 1991.
13. MORSE, P.F.; HORROBIN, D.F.; MANKU, M.S.; STEWART, J.C.M.; ALLEN, R.; LITTLEWOOD, S.; WRIGHT, S. BURTON J., GOULD, D.J.; HOLT, P.J.; JANSEN, C.T.; MATTILA, L.; MEIGEL, W.; DETTKE, T.H.; WEXLER, D.; GUENTHER, L.; BORDONI, A.; PATRIZI, A. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of EPOGAM in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J. Dermatol*, 121:75-90, 1989.
14. NORRIS, P.G.; SCHOFIELD, O.; CAMP, R.O.R. A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis. *Br J. Dermatol* 118: 435-49, 1988.
15. OLIVEIRA, Z.N.P.; RIVITTI, E. Alergia cutânea In CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S.; GRUMACH, A.S. *Alergia e Imunologia em Pediatria*, São Paulo, Sarvier, 1992, pp 98-109.
16. rajka, g. ATOPIC DERMATITIS. MAJOR PROBLEMS IN DERMATOLOGY, LONDON, WB SAUNDERS, 1975, PP.
17. rasmussen, J.C. Management of atopic dermatitis. *Allergy*, 44 (suppl. 9): 108-113, 1989.
18. REINHOLD, U.; PAWELEC, G.; WEHRMAN, W.; KUKKEEL, S.; OEHR, P.; KREYSEL, H.W. Cytokine release from cultured peripheral blood mononuclear cells of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol*, 69: 497-502, 1989.
19. ROTH, H.L.; KIERLAND, R.R. Natural history of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, 89: 209-217, 1964.
20. SAMPSON, H.A.; Mc CASKILL, C.C. Food hypersensitivity and atopic dermatitis evaluation of 113 patients. *J. pediatrics*, 107: 669-675, 1985.
21. SCHAFER, L.; KRAGBALLE, K. Supplementation with evening primrose oil in atopic dermatitis effect on fatty acids in neutrophils and epidermis. *Lipids*, 26: 557-560, 1991.
22. SCHAFER, L., KRAGBALLE, K.; JENSEN, L.V.; IVERSEN, L. Reduced neutrophil LTB₄ release in atopic dermatitis patients despite normal fatty acid composition. *J. Invest Dermatol*, 96: 16-19, 1991.
23. STRANNEGÄRD, O.; STRANNEGÄRD, I.L. Effect of cyclic AMP elevating agents on human spontaneous IgE synthesis "in vitro". *Int Arch Allergy appl Immunol*, 74: 9-14, 1984.
24. STRANNEGÄRD, I.L.; SVENNERHOLM, L.; STRANNEGÄRD, Ö. Essential fatty acids in serum lecithin of children with atopic dermatitis and in umbilical cord serum of infants with high or low IgE levels. *Int Arch Allergy appl Immunol*, 82: 422-3, 1987.
25. SZENTIVANYI, A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy* 42: 203, 1968.
26. WELBURN, E.; CHAMPION, R.H.; PARISH, W.E. Hypersensitivity to bacteria in eczema I. *Br. J. Dermatol.*, 94: 619-34, 1975.
27. WELBURN, E.; CHAMPION, R.H.; PARISH, W.E. Hypersensitivity to bacteria in eczema I. *Br. J. Dermatol.*, 95: 285-93, 1975.
28. WELBURN, E.; CHAMPION, R.H.; PARISH, W.E. Hypersensitivity to bacteria in eczema I. *Br. J. Dermatol.*, 95: 379-87, 1975.
29. WRIGHT, S.; BURTON, J.L. Oral evening primrose seed oil improves atopic eczema. *Lancet*, 2: 1120-2, 1982.
30. WRIGHT, S.; SANDERS, T.A.B. Adipose tissue essential acids composition in patients with atopic eczema. *Eur J Clin Nutr*, 45: 501-505, 1991.

Recebido para publicação em 01/09/94
Aceito para publicação em 30/09/94

Endereço para correspondência

Dra. Ana Paula Moschione Castro
Instituto da Criança - H. Clínicas - FMUSP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647
CEP 05403-000 - São Paulo - SP