



Urticária crônica espontânea refratária aos anti-histamínicos: opção por ciclosporina

Antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: opting for cyclosporine

Rosana Câmara Agondi¹, Lorena Crispim¹, Franciane B. Almonfrey¹, Jorge Kalil¹, Antônio Abílio Motta¹

RESUMO

Introdução: Anti-histamínico de segunda geração (AH1 2^aG) é o tratamento de escolha para pacientes com urticária crônica espontânea (UCE). Porém, cerca de 50% dos pacientes não responde a este tratamento. A ciclosporina é uma opção para os quadros mais graves. A ciclosporina tem propriedades imunossupressoras potentes, mas, apesar de sua eficácia, seu uso é limitado devido a diversos efeitos colaterais importantes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta à ciclosporina em pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos. **Método:** Estudo retrospectivo baseado no prontuário eletrônico de pacientes com UCE refratária aos AH1 2^aG e que não responderam à introdução de outros medicamentos para controle da urticária. A ciclosporina foi indicada para todos os pacientes. A dosagem de D-dímero foi realizada em alguns pacientes. **Resultados:** Trinta pacientes participaram do estudo. Desses pacientes, 80% eram do sexo feminino, e a média de idade era de 42,8 anos. Previamente à introdução da ciclosporina, todos estavam em uso de AH1, 60% de AH2, 67% de montelukaste, 33,3% de hidroxiclórico, e 56,7% de corticoide oral. A mediana de tempo de uso da ciclosporina foi de 11,5 meses. Em relação à eficácia, 40% dos pacientes apresentaram melhora dos sintomas, 40% não responderam ao tratamento, e em 20% dos pacientes a resposta não foi avaliada por suspensão da ciclosporina devido a efeitos colaterais, ou não foi introduzida devido a alterações clínicas ou laboratoriais prévias. Houve aumento dos níveis pressóricos em 9 pacientes (30%), e nefrotoxicidade em 5 pacientes (16,7%). **Conclusões:** Embora a ciclosporina seja uma boa opção terapêutica para pacientes com UCE refratária aos AH1, os efeitos colaterais são frequentes e devem ser monitorados.

Descritores: Urticária, urticária crônica espontânea, urticária refratária aos anti-histamínicos, ciclosporina.

ABSTRACT

Introduction: Second-generation antihistamines (sgAH1) are the treatment of choice for patients with chronic spontaneous urticaria (CSU). However, about 50% of the patients do not respond to this treatment. Cyclosporine is an option for more severe presentations. This drug has potent immunosuppressive properties. Despite its effectiveness, use is limited due to several serious side effects. **Objective:** The aim of this study was to assess response to cyclosporine in patients with antihistamine-refractory CSU. **Method:** This retrospective study was based on the electronic records of patients with sgAH1-refractory CSU who did not respond to the introduction of other drugs to control urticaria. Cyclosporine was indicated for all patients. D-dimer dosage was performed in some patients. **Results:** Thirty patients participated in the study. Of these, 80% were female and the mean age was 42.8 years. Prior to the introduction of cyclosporine, all patients were using AH1, 60% AH2, 67% montelukast, 33.3% hydroxychloroquine, and 56.7% oral corticosteroids. Median time of cyclosporine use was 11.5 months. Regarding efficacy, 40% of the patients showed improvement of symptoms, 40% did not respond to treatment, and in 20% response was not evaluated because the medication was withdrawn due to side effects or was not introduced based on previous clinical or laboratory abnormalities. There was an increase in blood pressure levels in 9 patients (30%) and nephrotoxicity in 5 (16.7%). **Conclusions:** Even though cyclosporine is a good therapeutic option for patients with AH1-refractory CSU, side effects are frequent and should be monitored.

Keywords: Urticaria, chronic spontaneous urticaria, antihistamine-refractory urticaria, cyclosporine.

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Submetido em: 18/04/2017, aceito em: 04/05/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):212-6.

Introdução

A urticária crônica espontânea (UCE) se caracteriza pela presença de urticas ou placas eritemato-pruriginosas disseminadas, fugazes, que desaparecem sem lesões residuais, ocorrendo na maioria dos dias da semana por 6 ou mais semanas¹. A UCE está associada a uma má qualidade de vida (QV), comparável a outras doenças dermatológicas graves, como dermatite atópica e psoríase². Estudo mostrou que a QV de pacientes com urticária crônica atendidos em centros terciários seriam comparáveis a de um grupo de paciente idosos coronariopatas graves³. Muitos fatores estão associados a esta QV ruim, dentre elas a imprevisibilidade das manifestações clínicas, como o aparecimento do angioedema, e a presença de prurido intenso que interfere com a qualidade do sono e, portanto, se reflete em fadiga durante o dia⁴. O objetivo do tratamento dos pacientes com UCE é o controle completo dos sintomas. O tratamento de primeira linha para os pacientes com urticária crônica recomendado pelas diretrizes internacionais é o anti-histamínico (AH1) de segunda geração ou não sedante, em doses licenciadas. Para aqueles pacientes que não responderem a esta dose licenciada, as diretrizes recomendam aumentar a dose do AH1 de segunda geração em até 4 vezes¹.

Entretanto, os anti-histamínicos são eficazes para controle dos sintomas dos pacientes com UCE em 45 a 50% das vezes¹. Vários medicamentos foram estudados para controle dos sintomas dos pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos. Os estudos atuais mostram que o omalizumabe, que está licenciado para tratamento de pacientes com urticária crônica desde dezembro de 2015, é a opção terapêutica mais eficaz para pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos, porém o seu custo pode limitar a utilização deste medicamento. Dentre outras opções, o montelucaste e a ciclosporina estão entre as recomendadas pelos consensos internacionais¹.

A ciclosporina A é um imunossupressor potente que bloqueia a transcrição de genes de citocinas, incluindo IL-2 e IL-4, em linfócitos T (LT) ativados. A ciclosporina inibe a atividade da calcineurina que regula a ativação de fatores de transcrição e ação destes no núcleo do LT. Portanto, a ciclosporina A é um inibidor altamente específico da ativação do LT⁵.

A ciclosporina parece ser um medicamento seguro quando utilizado em doses baixas (3 mg/kg por dia) para pacientes com UCE refratária aos anti-histamí-

nicos. Entretanto, os pacientes devem ser avaliados, previamente à introdução da ciclosporina, quanto às contraindicações, como hipertensão arterial, doença renal, gravidez, amamentação e história prévia de neoplasia⁶.

O consenso EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), em 2014, recomenda o uso de ciclosporina associada ao anti-histamínico de segunda geração para aqueles pacientes refratários a altas doses de anti-histamínicos; porém, salienta a alta incidência de efeitos adversos relacionados a esta droga¹.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta terapêutica da adição de ciclosporina ao tratamento da UCE nos pacientes refratários aos anti-histamínicos.

Método

Estudo clínico aberto retrospectivo baseado em prontuário eletrônico de pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos, em acompanhamento em um serviço terciário, no período de agosto/2010 a abril/2017.

Todos os pacientes estavam em uso de outros medicamentos associados aos AH1 2^aG, como AH1 1^aG, anti-H2 (AH2), montelucaste, hidroxicloroquina, com o objetivo de controlar os sintomas da urticária. Muitos eram corticodependentes. A ciclosporina foi indicada para todos os pacientes que se mantiveram sintomáticos, apesar do uso destes medicamentos.

Foram avaliadas a resposta terapêutica à introdução de ciclosporina e a necessidade de continuidade ou não dos outros medicamentos para controle da UCE (anti-H2, montelucaste, dapsona, hidroxicloroquina e/ou corticoide). Os pacientes que apresentaram reações adversas à ciclosporina com um mês ou menos do seu uso foram considerados como “avaliação não possível”. Todos os pacientes foram monitorados quanto à presença de efeitos colaterais relacionados à ciclosporina, através de história clínica, exame físico (incluindo controle de níveis pressóricos regularmente) e exames laboratoriais (incluindo glicemia, ureia e creatinina). Alguns pacientes foram submetidos à dosagem do D-dímero para avaliação da gravidade da doença.

Os pacientes foram classificados em três grupos: pacientes que responderam à ciclosporina; pacientes que não responderam à ciclosporina; pacientes em

que a avaliação não foi possível por contraindicação à introdução de ciclosporina, ou pacientes que apresentaram efeitos colaterais até um mês após a introdução do medicamento.

Análise estatística

Os resultados foram coletados e incluídos em um banco de dados, submetidos a análise estatística, através de teste exato de Fisher. Foi considerado significativo um $p < 0,05$.

Resultados

Trinta pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos e com indicação de introdução da ciclosporina foram incluídos no estudo. Desses pacientes, 80% eram do sexo feminino. A média de idade era de 42,8 anos (DP 15 anos), a da idade de início da urticária era de 31,9 anos (DP 14,6 anos), e a do tempo de doença de 10,9 anos (DP 5 anos). Previamente à indicação da ciclosporina, vários outros medicamentos foram utilizados para controle da urticária: AH1 de 1ª geração (80%), AH2 (60%), montelucaste (66,7%), hidroxiquina (33,3%) e/ou corticoide oral (56,7%). Nenhum paciente estava em uso de dapsona no período de estudo.

Neste estudo, a dose de ciclosporina utilizada pelos pacientes variou de 2,5 a 3 mg/kg/dia. A ciclosporina foi utilizada por 24 pacientes, por um período que variou de 2 a 59 meses (mediana de 13,5 meses); 12 pacientes (40%) apresentaram controle da urticária, e 12 (40%) não responderam à adição de ciclosporina. A avaliação de resposta ou não à ciclosporina não foi possível em seis pacientes (20%). Três pacientes utilizaram a ciclosporina por até 1 mês, sendo suspenso o medicamento devido a

efeitos colaterais, e 3 pacientes por contraindicação devido a alterações basais: 1 paciente hipertenso, e 2 pacientes nefropatas (Tabela 1).

Após a introdução da ciclosporina, o grupo de pacientes que apresentou boa resposta ou controle dos sintomas reduziu a necessidade de outros medicamentos associados, como AH1 1ªG, ranitidina, hidroxiquina e corticoide. Previamente à introdução da ciclosporina, 7 pacientes (58,3%) estavam em uso de corticoide oral cronicamente; após a introdução de ciclosporina, apenas 2 pacientes (16,7%) mantiveram o uso do corticoide. Esta redução não apresentou significância estatística ($p = 0,08$). Em relação ao grupo que não respondeu à introdução da ciclosporina, houve necessidade de aumento na dose de AH1 de 1ªG e montelucaste, e uma menor redução na retirada de corticoide oral (Tabela 2).

Os efeitos colaterais foram frequentes em ambos os grupos que utilizaram ciclosporina e estavam presentes em 41,7% dos pacientes que responderam à medicação, e em 58,3% dos pacientes que não apresentaram controle da doença após a introdução da mesma. As reações adversas foram: hipertrofia gengival, hipertensão arterial, nefrotoxicidade, neutropenia, úlceras orais, lombalgia, alteração de sensibilidade, hipertricose, hiperemia e parestesia nos quirodáctilos e febre.

O grupo de pacientes em que a “avaliação não foi possível” apresentava idade mais avançada (média de 63,8 anos) e início da urticária mais tardio (52 anos). Os três pacientes que interromperam o tratamento antes do primeiro mês de uso da ciclosporina apresentaram aumento dos níveis pressóricos (100%), nefrotoxicidade (33,3%) e hemorragia conjuntival (33,3%). A frequência de manifestações

Tabela 1

Características dos pacientes com urticária crônica espontânea refratária aos anti-histamínicos e com indicação de introdução de ciclosporina

Características	Com melhora	Sem melhora	Avaliação não possível	p
Nº pacientes (%)	12 (40%)	12 (40%)	6 (20%)	–
Idade atual (DP)	35,8 (8,0)	39,2 (9,2)	63,8 (18,6)	0,013
Idade de início (DP)	22,6 (9,0)	31,1 (9,8)	52 (14,1)	< 0,001
Tempo de doença (DP)	13,2 (4,4)	8,1 (4,1)	11,8 (6,2)	0,045
D-dímero (ng/mL)	720	660	2145	0,348
(mediana e variação)	(190-7181)	(190-2640)	(1090-3477)	

Tabela 2

Frequência de uso de medicamentos associados aos AH1 de segunda geração antes e após a introdução de ciclosporina

Medicamentos em uso pelos pacientes		Com resposta	Sem resposta	p	Avaliação não possível
Anti-histamínicos 1 ^a G	antes	83,3	66,7	> 0,05	100
	depois	66,7	83,3	> 0,05	100
Anti-histamínicos 2 ^a G	antes	100	91,7	> 0,05	100
	depois	88,3	91,7	> 0,05	100
Anti-H2 (ranitidina)	antes	50,0	58,3	> 0,05	83,3
	depois	33,3	41,7	> 0,05	100
Montelucaste	antes	75,0	58,3	> 0,05	66,7
	depois	75,0	66,7	> 0,05	66,7
Hidroxicloroquina	antes	50	25,0	> 0,05	16,7
	depois	16,7	16,7	> 0,05	33,3
Corticoide oral	antes	58,3	75,0	> 0,05	16,7
	depois ^a	16,7	66,7	0,036	16,7

^a p < 0,05.

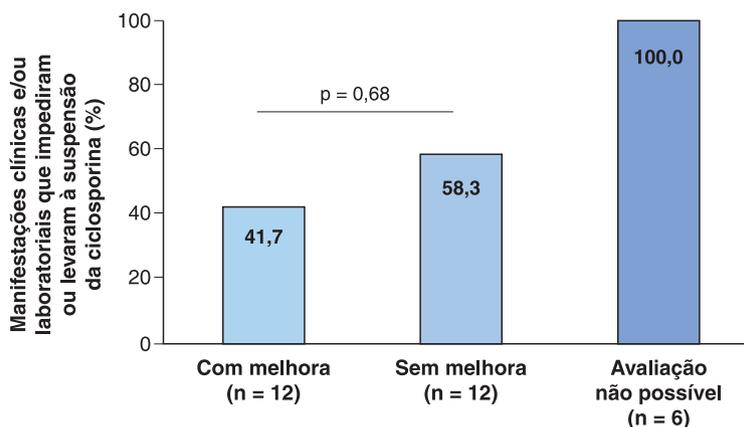
AH1 = anti-histamínico.

clínicas e/ou laboratoriais que impediram ou levaram à suspensão da ciclosporina precocemente estão na Figura 1.

A dosagem do D-dímero foi realizada em 21 pacientes, e os níveis séricos encontravam-se elevados nos três grupos estudados, com mediana de 1020 ng/mL (normal = até 500 ng/mL), sendo maior no grupo onde não foi possível a avaliação da resposta à ciclosporina, sem diferença estatística significativa entre eles.

Discussão

Este estudo retrospectivo analisou 30 pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos e com indicação para introdução de ciclosporina. Todos os pacientes mantinham-se não controlados, apesar do uso de outras opções terapêuticas associadas aos anti-histamínicos, como ranitidina, montelucaste, hidroxicloroquina e corticoide. A dosagem do D-dímero encontrava-se elevada com mediana de 1.020 ng/mL. Por tratar-se de um centro terciário de atendimento

**Figura 1**

Frequência de manifestações clínicas e/ou laboratoriais que impediram ou levaram à suspensão da ciclosporina nos pacientes com urticária crônica espontânea refratária aos anti-histamínicos

para pacientes com urticária crônica, muitos deles (56,7%) eram cortico-dependentes quando chegaram ao serviço.

Vena et al. avaliaram a resposta adicional de ciclosporina comparada ao placebo nos pacientes com UCE refratária ao tratamento com cetirizina. Os autores demonstraram que os pacientes que receberam a ciclosporina apresentaram melhor resposta (estatisticamente significante) em relação ao grupo placebo (63% de melhora no grupo “ciclosporina+cetirizina” contra nenhuma melhora no grupo “apenas cetirizina”, na 8ª semana de tratamento). Neste estudo, a ciclosporina foi bem tolerada e houve necessidade de suspensão do tratamento em 6% dos pacientes com associação ciclosporina+cetirizina⁷.

No presente estudo, apenas 12 pacientes (40%) apresentaram boa resposta terapêutica à ciclosporina, outros 12 pacientes (40%) não responderam ao tratamento e em 6 pacientes (20%) não foi possível a avaliação, pois, 3 pacientes apresentavam alterações renais ou hipertensão arterial previamente à introdução do medicamento e outros 3 apresentaram efeitos colaterais logo após a introdução da medicação (antes de 30 dias).

Um estudo de revisão avaliou o uso de inibidores da calcineurina nos pacientes com urticária crônica. Nesta revisão, a dose utilizada pela maioria dos estudos estava entre 2,5 e 5 mg/kg/dia, e o tempo de uso foi de 4 a 20 semanas. A resposta ao tratamento variou de 40 a 100%, e aqueles estudos com uso de ciclosporina por períodos curtos foram os que apresentaram menores taxas de resposta e maior recorrência da urticária. Nos estudos com pacientes que responderam à terapia com ciclosporina, 37% apresentaram remissão da doença⁶.

No nosso estudo, o tempo de uso da ciclosporina variou de 2 meses a 59 meses (mediana de 11,5 meses). Toubi e Blant estudaram o uso de ciclosporina em dose baixa (3 mg/kg/dia) nos pacientes com UCE grave e compararam com grupo controle (sem ciclosporina)⁸. Os autores observaram que, em três meses, os pacientes em uso de ciclosporina descontinuaram gradualmente o tratamento prévio, incluindo a prednisona, e não apresentaram efeitos colaterais durante o acompanhamento. Os autores também observaram que os pacientes que necessitavam de corticoide em doses altas e com história clínica prolongada respondiam menos à adição de ciclosporina.

Grattan CEH et al. avaliaram o efeito da ciclosporina em relação às manifestações clínicas e à ati-

dade de liberação de histamina (HRA) de basófilos em pacientes com urticária crônica idiopática⁹. Os autores demonstraram que a ciclosporina era mais eficaz nos pacientes com UC idiopática e teste do autossoro positivo; também observaram que os pacientes respondedores à ciclosporina apresentaram redução no HRA.

No nosso estudo, o grupo de pacientes que respondeu à ciclosporina apresentava um tempo maior de doença, entretanto, a frequência de uso do corticoide era maior no grupo que não respondeu à ciclosporina. Excluindo-se os três pacientes com contraindicação para a introdução da ciclosporina, 15 dentre 27 pacientes (55,6%) desenvolveram algum efeito colateral, sendo os mais frequentes o aumento da pressão arterial, a alteração de função renal, e a hipertrofia gengival. A ciclosporina foi suspensa em 14 destes pacientes, e reduzida em 1 paciente.

Em resumo, o presente estudo observou uma boa resposta à ciclosporina em 40% dos pacientes com UCE refratários a AH1 e a outros medicamentos. Embora a ciclosporina seja uma boa opção terapêutica para muitos destes pacientes, os efeitos colaterais são frequentes e devem ser monitorados.

Referências

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.
2. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152:289-95.
3. O'Donnell B. Urticaria, impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014;34:89-104.
4. Dias GA, Pires GV, Valle SO, Dortas SD Jr, Levy S, França AT, et al. Impact of chronic urticaria on quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016;9:754-9.
5. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacol*. 2000;47:119-25.
6. Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Immunol*. 2012;12:412-20.
7. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P and the NEO-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:705-9.
8. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporine A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy*. 1997;52:312-6.
9. Grattan CEH, O'Donnell BFO, Francis DM, Nlimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143:365-72.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Rosana Câmara Agondi
E-mail: ragondi@gmail.com