

Ciclosporina no Tratamento da Urticária Crónica Espontânea na Era do Omalizumab

Bárbara Roque Ferreira,^{1*} Maria Inês Ribeiro,² Margarida Gonçalo,^{2,3}

¹Médica Interna de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Aluna do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Chefe de Serviço de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: Na urticária crónica espontânea (UCE) refratária a anti-histamínicos, as recomendações nacionais propõem utilizar o omalizumab mas este nem sempre está prontamente disponível, justificando-se discutir o valor de outros fármacos. Neste contexto, analisámos a eficácia e a segurança da ciclosporina e explorámos a relação entre características da urticária e a resposta terapêutica. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo num serviço de dermatologia (2010-2016). Foram reunidos dados demográficos, clínico-evolutivos e laboratoriais da UCE moderada a grave tratada com ciclosporina, dose, duração do tratamento, período de *follow-up* e reações adversas. A eficácia foi avaliada pela escala de atividade da urticária durante 7 dias (UAS7). A significância estatística foi definida para 0,05. **Resultados:** Foram estudados 23 doentes (19 feminino/4 masculino; idade média 46,0 ± 14,0 anos) com UCE que evolui há 129,7 ± 128,1 meses, tratados com ciclosporina numa dose média de 3,2 ± 0,3 mg/kg. Em 10 doentes (44%) observou-se boa resposta logo no primeiro mês com redução significativa do UAS7 (UAS7 ≤ 6) relativamente aos não respondedores ($p < 0,05$). Ocorreram eventos adversos em oito doentes, com necessidade de suspensão em seis (hipertensão arterial não controlada ou infeções). Nenhum dos dados avaliados mostrou relação com a resposta terapêutica. **Conclusão:** A ciclosporina, eficaz em 44% dos doentes com urticária moderada a grave, poderá ser considerada alternativa ao omalizumab, quando este não está disponível, mas com monitorização estreita de eventos adversos.

PALAVRAS-CHAVE – Ciclosporina; Omalizumab; Urticária/tratamento.

Management of Chronic Spontaneous Urticaria with Cyclosporine in the Era of Omalizumab

ABSTRACT – Introduction: In chronic spontaneous urticaria (CSU) unresponsive to anti H1-histamines, national recommendations propose omalizumab, which is not always promptly available. Thus, other treatments should be discussed. In this context, we have analysed efficacy and safety of cyclosporine and possible relations between characteristics of urticaria and response to cyclosporine. **Material and Methods:** Retrospective study of CSU patients from a department of dermatology treated with cyclosporine (2010-2016). We evaluated the demographic and clinic-laboratorial parameters, doses, treatment duration, follow-up, side effects and efficacy, using the weekly urticarial activity score 7 (UAS7). Statistical significance was considered for $p < 0.05$. **Results:** We evaluated 23 patients (19 female/4 male; mean age 46.0y ± 14.0) with CSU which evolved for 129.7 ± 128.1 months and who were treated with cyclosporine (mean dose 3.2 ± 0.3 mg/kg). There was a good response in 10 patients (44%) at the first month, with a significant mean UAS7 reduction. Side effects from cyclosporine occurred in eight patients, leading to treatment suspension in six patients (26%), mostly due to arterial hypertension and infections. None of the parameters evaluated was associated with response to cyclosporine. **Conclusion:** Cyclosporine was effective in 44% of patients with moderate to severe CSU. When omalizumab is not immediately available, it may be worth trying cyclosporine, with a narrow monitoring for adverse effects.

KEYWORDS – Cyclosporine; Omalizumab; Urticaria/drug therapy.

Correspondência: Bárbara Roque Ferreira

Serviço de Dermatologia

Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Email: barbara.roqueferreira@gmail.com

DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.2.880>

Recebido/Received

22 Dezembro/December 2017

Aceite/Accepted

05 Fevereiro/February 2018

Artigo Original

INTRODUÇÃO

A urticária crónica (UC), cujo diagnóstico é clínico, manifesta-se com lesões eritematosas, maculopapulares ou em placa, pruriginosas, associadas ou não a angioedema, ao longo de mais de 6 semanas. Pode ser classificada como urticária crónica espontânea (UCE), quando não se identifica uma etiologia primária, ou urticária crónica induzível (UCinD), quando desencadeada por fatores físicos, como pressão, frio ou calor.¹ Globalmente considerada, a UC tem uma prevalência de 0,6% e é mais comum no género feminino, surgindo, em média, aos 40 anos,² associando-se a impacto significativo na qualidade de vida.^{3,4} Estima-se que a UCE corresponda a 2/3 dos casos de UC.¹

Apesar de a etiopatogenia da UCE não estar completamente esclarecida, sabe-se que mecanismos auto-imunes (IgG anti-receptor de alta afinidade de IgE do mastócito ou IgG anti-IgE), auto-alérgicos (IgE que reconhece auto-antígenos como a peroxidase tiroideia), neuro-imunoinflamatórios (citocinas, frações do complemento, substância P) ou ainda outros fatores (por exemplo, fármacos) interferem com o mastócito, célula que tem um papel central na fisiopatologia da UCE.⁴⁻⁷ Dos diferentes mediadores vasoativos libertados pelo mastócito e responsáveis pela lesão de urticária, a histamina é considerado o principal, ligando-se a recetores H1 e H2 cutâneos, respetivamente numa percentagem de 85% e 15%.⁶

Os anti-histamínicos de segunda geração constituem o tratamento de primeira linha da UCE e são eficazes em quadros ligeiros. Doses superiores às propostas em resumo das características do medicamento (RCM), até doses quádruplas, mostraram ser eficazes em algumas urticárias refratárias e com bom perfil de segurança demonstrado para a desloratadina, a levocetirizina, a cetirizina, fexofenadina, a rupatadina, a ebastina e a bilastina.^{3,6} Perante a ineficácia de um anti-histamínico de segunda geração em dose quádrupla, pode ser iniciado um anti-histamínico de segunda geração diferente.^{3,8} No entanto, em cerca de 10% dos casos, eles não controlam a urticária mesmo nestas doses máximas.³ Em metade destes doentes, ciclos curtos de corticoterapia podem induzir a remissão,³ embora a sua utilização deva ser cautelosa, considerando os seus efeitos secundários a longo prazo e efeito *rebound*. Assim, o omalizumab e a ciclosporina representam os tratamentos de terceira e quarta linha segundo nas orientações nacionais¹ e nas recém-publicadas recomendações internacionais.⁹ A ciclosporina, cuja utilização neste contexto é *off-label*,¹⁰ interfere na actividade das células T *helper* tipo 1 e na formação de anticorpos dependentes de células T bem como na supressão da libertação de histamina pelo mastócito.⁶ O omalizumab, um anticorpo monoclonal recombinante IgG que se liga à IgE livre, interfere com a ligação da IgE aos mastócitos e basófilos e, numa segunda fase, reduz a expressão de receptores de alta afinidade para a IgE (FcεRI) nestas células.^{1,11} É o único fármaco com aprovação em RCM para o tratamento da UCE resistente aos anti-histamínicos dada a sua elevada eficácia e perfil de segurança.¹

Apesar de aprovado para a UCE, o omalizumab é um fármaco de utilização condicionada de forma variável em diferentes unidades hospitalares pelo que se torna necessário recorrer a fármacos como a ciclosporina. Vários estudos, mas habitualmente com número reduzido de pacientes e nunca em duplo cego, mostram a eficácia da ciclosporina na UCE, mas tem-se discutido a dose, a duração da terapêutica, bem como a sua eficácia e segurança. Alguns autores sugerem que uma dose inferior àquela usada na imunossupressão por transplantação é eficaz, não devendo ser, contudo, esquecida a monitorização de eventos adversos, particularmente, nefrotoxicidade e hipertensão arterial (HTA).¹²

Face ao exposto, o objetivo principal deste estudo consistiu em analisar numa população nacional a eficácia e a segurança da ciclosporina na UCE moderada a grave resistente a anti-histamínicos H1 utilizados em doses até quatro vezes o descrito em RCM. Foram estabelecidos como objetivos secundários verificar se existe associação entre a resposta ao tratamento e características clínico-evolutivas e parâmetros laboratoriais da UCE.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizámos um estudo retrospectivo com base na avaliação dos ficheiros clínicos dos doentes da consulta de urticária num serviço de dermatologia português, entre janeiro de 2010 e agosto de 2016, sem registo da identificação dos doentes e de acordo com os procedimentos éticos. Foram incluídos no estudo os doentes com UCE moderada a grave (UAS7 > 16) resistente a anti-histamínicos H1 que efetuaram terapêutica com ciclosporina. São doentes com mais de 18 anos e sem contraindicações para esse tratamento, nomeadamente, HTA não controlada, nefropatia, gravidez e doença infecciosa ativa.

Estes doentes foram tratados com ciclosporina com a dose inicial calculada em função do peso, aproximadamente 3 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias, uma ao pequeno-almoço e outra ao jantar. O seguimento dos doentes era mensal nos três meses iniciais e depois com intervalos mais longos, com avaliação da eficácia e possíveis eventos adversos (registo regular da tensão arterial e taxa de filtração glomerular), sendo a dose de ciclosporina ajustada em função da resposta terapêutica ou dos eventos adversos. Os doentes foram orientados para suspender progressivamente os medicamentos associados e, em caso de boa resposta à ciclosporina, a dose máxima era mantida dois a três meses, e depois reduzida progressivamente a cada três a quatro semanas e suspensa aos 50 mg/dia.

Reunimos, para cada doente, a seguinte informação: género, idade, presença de comorbilidades, medicação habitual, existência de história familiar de urticária, características clínico-evolutivas da urticária, em particular, idade de início, tempo de evolução, gravidade, associação com angioedema e formas de urticária induzível, particularmente urticária de pressão, associação a atopia, tratamentos prévios e medicação atual. Foram ainda consideradas as seguintes alterações laboratoriais: proteína C-reativa (PCR) >

Tabela 1 - Características demográficas dos doentes com urticária crónica espontânea tratados com ciclosporina, doenças associadas e respetiva terapêutica.

Doente	Género	Idade (anos)	Urtic. Familiar	Patologia associada			Terapêutica associada		
				Atopia	AI	Tiroideia	Psico-fármacos	Anti-hipertensor	Anti-dislipidémico
1	F	59				HipoT		S	S
2	F	25	S	As					
3	F	41	S						
4	F	47					Ans+Dep		
5	F	39		DA	DM				S
6	F	28		DA			Ans		
7	F	48		DA			Ans+Dep	S	
8	F	61			Tir	Tir	Ans+Dep	S	
9	F	33	S				Ans+Dep		
10	M	20		Rin					
11	M	70		Rin	DM		Ans		
12	M	45					Ans		S
13	F	38					Dep		
14	F	51							
15	F	22		Rin					
16	F	52	S	As		BocMN	Dep	S	S
17	M	59			Ps				
18	F	48		Rin			Ans		
19	F	53				BocMN	Psc	S	
20	F	47		As					S
21	F	55		DA		BocMN	Ans	S	S
22	F	72				BocMN	Ans+Dep	S	
23	F	46				BocMN		S	
Total %	4M/ 19F	46,04± 14,04	4 17,39%	11 47,83%	4 17,39%	7 30,43%	13 56,52%	8 34,78%	6 26,09%

F- Feminino; M- Masculino; S- Presente; As- Asma; DA- Dermatite atópica; Rin- Rinite; AI – Patologia autoimune; DM- diabetes mellitus insulino dependente com anticorpos anti-células dos ilhéus pancreáticos; Ps- psoríase; HipoT- Hipotiroidismo; Tir- Tiroidite; BocMN- Bócio multinodular; Ans- Ansiolítico; Dep- Antidepressivo; Psc-Antipsicótico.

0,50 mg/dL, IgE total > 100 UI/mL, presença de anticorpos antinucleares e anticorpos anti-tiroideus avaliados por ELISA (anti-tireoglobulina e/ou anti-peroxidase > 40 UI/mL). Registámos ainda a dose máxima de ciclosporina utilizada, o tempo total de tratamento, as reações adversas, nomeadamente infeções, HTA e alterações da função renal, o período de *follow-up* e a necessidade de novos tratamentos com

ciclosporina ou outros fármacos, nomeadamente com omalizumab, assim como a resposta a estes tratamentos.

A atividade da urticária e a eficácia da ciclosporina foram avaliadas na maioria dos doentes pela escala de atividade da urticária durante sete dias, UAS7 (*urticaria activity score*),¹³ e ainda pela presença de angioedema. A escala UAS7 que quantifica o número de lesões de urticária e

Artigo Original

a intensidade do prurido foi preenchida diariamente pelo doente nas duas a quatro semanas antes do tratamento e semanalmente pelo menos durante os primeiros três meses de tratamento. Nos poucos doentes em que o UAS7 não foi determinado, a resposta terapêutica foi avaliada com base na informação registada nos ficheiros clínicos. Foi considerada boa resposta terapêutica quando UAS7 era ≤ 6 ,¹⁴ resposta parcial UAS7 entre sete e 16 e ausência de resposta para UAS superior a 17.

Numa segunda fase, fomos estudar a possível associação entre resposta à ciclosporina (total, parcial ou inexistente) com as características e os parâmetros acima descritos. Na análise da correlação da resposta com os dados demográficos e características da UCE, juntámos os doentes sem resposta à ciclosporina com os respondedores parciais, na designação global de “não respondedores”.

No tratamento estatístico dos dados recorreu-se ao software Stata versão 14. Para o estudo das diferenças estatísticas entre os grupos relativamente ao score UAS7, após o tratamento com ciclosporina, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. As variáveis dicotómicas foram analisadas com teste qui-quadrado, com correção de Yates's quando indicado, e a significância estatística foi definida para valores $< 0,05$.

RESULTADOS

O presente estudo, num horizonte temporal de seis anos e meio, incluiu 23 doentes, caucasianos, 19 do género feminino (86%) e quatro do género masculino (17%), com uma média de idade de $46,0 \pm 14,0$, mínima de 20 anos e máxima de 72 anos. A urticária teve início entre os seis e os 69 anos (média de $34,9 \pm 16,9$) sendo a média da duração da urticária $129,6 \pm 128,1$ meses (mínimo de 9 e máximo de 552 meses). A pontuação UAS7 estava disponível em 19 doentes, com um valor máximo pré-tratamento de 42 e um valor mínimo de 17 (média de $30,2 \pm 7,2$), representando, portanto, doentes com urticária moderada a grave. O angioedema estava presente em 21 doentes (91%). Além da UCE, coexistia urticária à pressão em 18 doentes (78%), urticária colinérgica num doente e em dois doentes (8%) havia referência a agravamento com o calor. Em quatro doentes (17%) não havia história de fatores desencadeantes físicos.

Dos doentes incluídos no estudo, e como representado na Tabela 1, 13 tinham patologia psiquiátrica, 11 história pessoal de atopia, sete patologia da tiróide, quatro apresentavam comorbilidades autoimunes e em quatro havia história familiar de urticária. Relativamente à medicação habitual, 13 doentes estavam em tratamento com psicofármacos (56%), 10 (43%) com ansiolíticos e sete (30%) com antidepressivos. Ainda em 10 doentes (43%) havia consumo de fármacos para controlo de fatores de risco cardiovascular, anti-hipertensores em oito (34%) e antidiabéticos em seis (26%). Em sete (30%) doentes havia medicação para a doença tiroideia e em dois para diabetes *mellitus* (insulina ou antidiabéticos orais).

Previamente ao início da ciclosporina, todos os doentes

tinham feito três ou mais anti-histamínicos H1 diferentes, em doses até quatro vezes o descrito em RCM. Adicionalmente, 19 doentes (82%) tinham sido medicados com corticoterapia oral, 19 (82%) com montelucaste, sendo que 15 (65%) tinham feito tratamento com estes dois fármacos. Três doentes tinham sido medicados com imunossuppressores (azatioprina e/ou metotrexato), dois com colchicina e sulfona e um com imunoglobulina endovenosa.

No que respeita a parâmetros analíticos, 18 doentes (78%) tinham, em duas ou mais determinações, valores séricos elevados de PCR (superiores a 0,5 e inferiores a 3 mg/dL), 11 doentes (47%) tinham pelo menos um valor de IgE total superior a 100 UI/mL, os anticorpos antinucleares eram positivos em 17 doentes (73%), mas sem anticorpo anti-dsDNA (anti-DNA de cadeia dupla), e em três doentes (13%) os anticorpos anti-tiroideus eram positivos.

A ciclosporina foi utilizada, em associação com anti-H1 e/ou montelucaste, numa dose média de $3,2 \pm 0,3$ mg/kg/dia, com um mínimo de 2,7 e um máximo de 4,2 mg/kg/dia, e durante um tempo médio de $6,9 \pm 5,4$ meses (mínimo de 1,5 e um máximo de 17 meses), sendo o intervalo de tempo mais curto relacionado com suspensão motivada pelos eventos adversos e o mais longo por resposta parcial, mas considerada satisfatória por um doente com UCE e urticária colinérgica e que recidivava com a redução da dose.

Em 10 doentes (44% do total) houve boa resposta, habitualmente logo no primeiro mês, sendo que em oito destes 10 doentes com pontuação UAS7 disponível, a pontuação média de 33,2 antes do tratamento reduziu para 9,1 no primeiro mês, 2,1 no segundo mês (com valores de 0 em 6 doentes) e 1,0 no terceiro mês de tratamento.

Em 13 doentes (56%), a UCE não foi controlada com a adição de ciclosporina, sendo que em nove doentes (39% dos 23 doentes) não houve resposta (UAS7 > 16) e em quatro (17%) houve resposta parcial, com UAS7 entre 7 e 16, considerada satisfatória apenas para dois dos doentes e que justificou a manutenção do tratamento. A Fig. 1 ilustra a redução da pontuação média UAS7 ao fim do primeiro, segundo e terceiro mês de tratamento, comparativamente entre o grupo de doentes com boa resposta e aqueles considerados não respondedores/respondedores parciais, verificando-se uma diminuição na pontuação UAS7 nos dois grupos, mas com uma redução mais marcada, estatisticamente significativa e mantida ao longo dos três meses, no grupo com boa resposta ($p < 0,05$).

Nos 21 doentes com angioedema, este resolveu em 11 (52%), melhorou em dois (10%) e não respondeu em oito (38%). Observou-se melhoria mais frequente do angioedema nos respondedores, numa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) relativamente aos considerados não respondedores.

Três doentes (13%) com boa resposta necessitaram de repetir o tratamento, por recidiva da UCE com intervalo de tempo variável entre três meses e quatro anos após suspensão da ciclosporina, sendo que a resposta no segundo e no terceiro tratamentos foi semelhante.

Tabela 2 - Comparação de dados clínicos/análiticos entre os doentes com e sem resposta à ciclosporina.

Variáveis em estudo	Respondedores (n=10)		Não respondedores (n=13)		Significância estatística (p<0,05)
Sexo feminino	10	100%	9	71,43%	0,08
Idade	42,70±12,01		48,62±15,40		0,43
Idade de início UCE	31,80±13,57		37,38±19,37		0,33
Tempo de evolução (meses)	127,90±88,35		131,00±155,68		0,55
Angioedema	10	100%	11	84,62%	0,24
Urticária à pressão	7	70%	11	84,62%	0,32
Atopia	4	40%	7	53,85%	0,19
Patologia psiquiátrica	5	50%	8	61,54%	0,55
Patologia tiroideia	3	30%	4	30,77%	0,09
Patologia auto-imune	2	20%	2	15,38%	0,51
Proteína C-reativa elevada	9	90%	9	69,23%	0,32
Imunoglobulina E elevada	3	30%	8	61,54%	0,05
Anticorpos antinucleares positivos	9	90%	8	61,54%	0,19
Anticorpos anti-tiroideus positivos	2	20%	1	7,69%	0,33

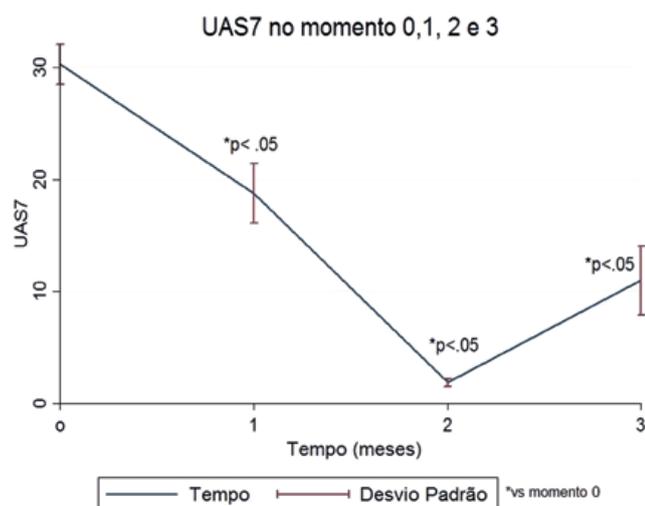


Figura 1 - Redução do score UAS7 ao fim do 1º, do 2º e do 3º mês de tratamento, comparativamente entre o grupo de doentes com e sem resposta à ciclosporina.

Não se registou alteração da taxa de filtração glomerular mesmo nos tratamentos mais longos. Em oito doentes (34%) observaram-se eventos adversos, HTA em seis (26%) e infeção urinária ou respiratória em quatro (17%), coexistindo HTA e infeção em dois doentes. Houve necessidade de suspender o tratamento em seis destes oito doentes por infeção respiratória ou HTA não controlada com a medicação, apesar da elevada eficácia em dois deles. Os eventos adversos foram reversíveis com a suspensão do tratamento.

Comparando o grupo de 10 doentes respondedores com o dos 13 não respondedores/respondedores parciais relativamente a vários parâmetros avaliados, nomeadamente, género, idade à data do tratamento, idade de início e tempo de evolução da UCE, presença de angioedema, urticária à pressão, atopia ou outras comorbilidades, valores elevados de IgE, PCR e auto-anticorpos, não se identificou nenhum elemento preditivo de resposta à ciclosporina, como ilustra a Tabela 2, embora exista uma tendência para os doentes com IgE mais elevada serem não respondedores.

O tempo de *follow-up* médio é de 12 meses, encontrando-se à data da conclusão do estudo (Fig. 2) três doentes (13%) sem lesões e sem tratamento, sete doentes (30%)

Artigo Original

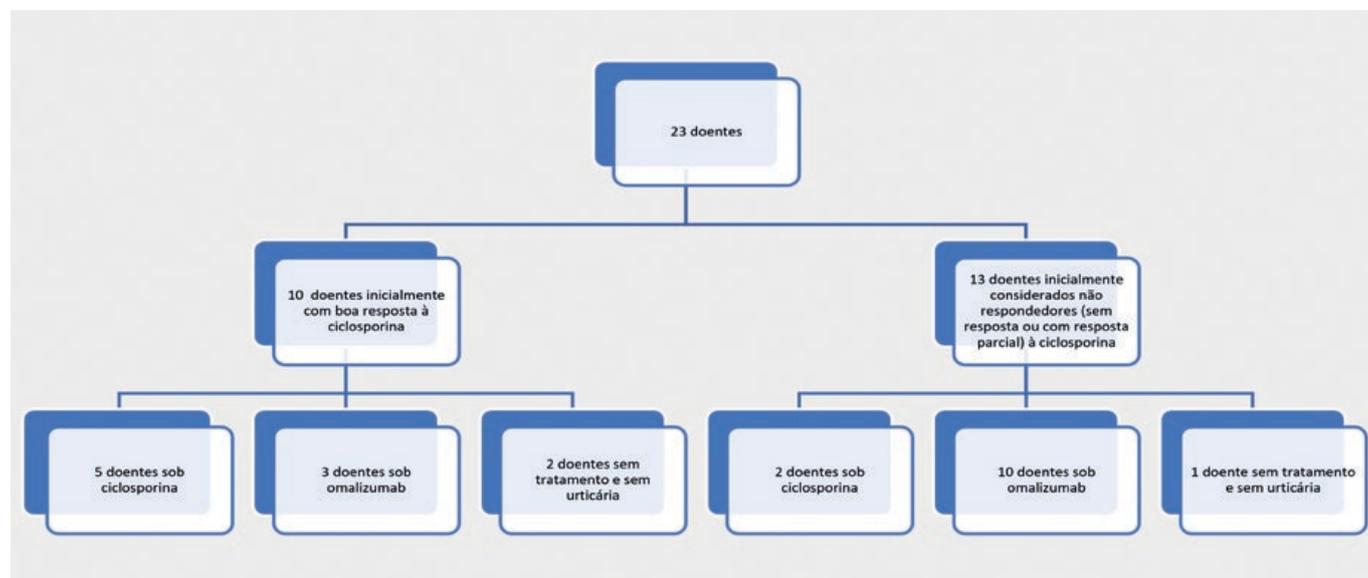


Figura 2 - Estado atual dos 23 doentes com urticária crônica espontânea tratados inicialmente com ciclosporina.

sob ciclosporina e 13 doentes (57%) em tratamento com omalizumab. Dos 10 doentes que tiveram inicialmente boa resposta à ciclosporina, cinco mantêm o tratamento, três tiveram recidiva e, por contra-indicação à ciclosporina, mudaram para omalizumab e dois estão sem doença e sem tratamento. Dos 13 doentes considerados não respondedores/respondedores parciais, dois mantêm ciclosporina na dose mínima eficaz com controlo parcial da UCE, 10 estão em tratamento com omalizumab, e um teve resolução da urticária.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados vêm reforçar estudos anteriores que mostraram que a ciclosporina, na dose aproximada de 3 mg/kg/dia é eficaz em cerca de 40% dos doentes com UCE.¹⁵ A eficácia é inferior à descrita para o omalizumab, relativamente ao qual se pode observar resolução completa ou melhoria significativa em cerca de 75% dos doentes.¹⁶ Verificámos que a resposta tende a ocorrer no início do tratamento, tal como referido noutros estudos, nomeadamente num com um menor número de doentes em que a melhoria com ciclosporina foi observada às 2 semanas de tratamento.^{17,18} Este achado foi também observado num estudo com 23 doentes que completaram o tratamento com ciclosporina, verificando-se uma melhoria significativa nos primeiros 3 meses de tratamento.¹⁹ Nesse estudo foi observado que 20 doentes estão sem tratamento e sem sintomas ao fim de 1 ano e três tiveram recidiva. No nosso estudo, com um período de *follow-up* também de 1 ano, a eficácia mostrou ser inferior, com 13 doentes sem resposta e apenas três sem tratamento e sem sintomas, sublinhando, assim, que a resposta tende a ocorrer no primeiro mês de tratamento e não parece ser definitiva, à semelhança do observado por Baskan *et al.*²⁰

O nosso estudo mostrou, ainda, a melhoria significativa do angioedema com a ciclosporina, aspeto raramente considerado em estudos prévios. Contrariamente aos poucos estudos disponíveis que encontraram associação entre a resposta à ciclosporina e menor duração da urticária crônica,²¹ não se encontrou associação com este ou qualquer outro elemento clínico ou parâmetro analítico no presente estudo. Contudo, parece existir uma tendência para não responder a este fármaco quando o valor de IgE é mais elevado, um dado que deverá ser confirmado em estudos subsequentes com maior número de doentes.

Os riscos associados da ciclosporina, que no presente estudo obrigou à sua suspensão em seis doentes (26%), tem sido um dos principais motivos na discussão sobre o valor do fármaco no tratamento da UCE. No estudo de Savic *et al*, a percentagem de eventos adversos com a ciclosporina foi de 39%, sobretudo HTA, astenia, sintomas gastrointestinais e cefaleias, sendo que em 7% deles foram considerados graves.¹⁶ Em alguns estudos a prevalência de eventos adversos foi tão baixa como 0%, especialmente em idade pediátrica,²² mas no estudo de Seth *et al* a prevalência de eventos adversos foi de 75%, sobretudo gastrointestinais, embora tenha sido um estudo com apenas oito doentes.²² No entanto, no estudo de Kessel *et al*, os eventos adversos mais frequentemente reportados têm sido sintomas gastrointestinais, cefaleias e neuropatia periférica.²³ No nosso estudo, 34% dos doentes tiveram eventos adversos, sendo que os mais comuns foram a HTA, particularmente nos primeiros meses de tratamento, e as infeções urinárias e respiratórias, em tratamentos mais prolongados. À semelhança do que tem sido descrito, os resultados expostos mostraram que os eventos adversos são reversíveis.²³ No estudo de Boubouka *et al*, com um período de *follow-up* de um ano e também com uma dose baixa de

ciclosporina, o principal efeito adverso foi a HTA, com necessidade de suspensão em 13% dos doentes. Os eventos adversos resolveram com a suspensão do fármaco e não foi observada alteração da função renal. No nosso estudo, não observámos alteração da função renal em nenhum doente e a HTA obrigou a descontinuar o fármaco numa percentagem superior ao descrito no estudo de Boubouka *et al* (26%),¹⁹ embora, tal como os demais eventos adversos, foi reversível com a suspensão. É relevante frisar que 34% dos doentes neste estudo faziam anti-hipertensores para controlo de HTA e que recentemente se tem mostrado existir associação entre a urticária crónica espontânea e a HTA,²⁴ facto que pode limitar a opção pela ciclosporina, ainda que a HTA estritamente induzida por este fármaco, nas doses usadas, seja reversível, na condição de suspensão precoce do fármaco.

Globalmente considerados, os efeitos adversos da ciclosporina contrastam com a elevada segurança do omalizumab aprovado para esta patologia,²⁵ motivando a sua recomendação como o fármaco de eleição na terceira linha nas recomendações nacionais.¹ Contudo, no único estudo comparativo entre estes dois fármacos, os efeitos adversos foram considerados sobreponíveis aos do omalizumab, em que Savic *et al* reportaram particularmente reações cutâneas, angioedema e anafilaxia com o omalizumab em 37% dos doentes e com gravidade em 11%,¹⁶ mas numa percentagem significativamente superior à maioria dos estudos.

Salientamos como principais limitações deste estudo a amostra reduzida, a ausência de alguns dados nos ficheiros clínicos (limitação inerente aos estudos retrospectivos), a variabilidade no tratamento prévio ou concomitante com outros fármacos (anti-histamínicos e montelucaste), a subjetividade da escala UAS7, condicionando o eventual preenchimento incorreto pelos doentes e alguma influência eventual na avaliação da eficácia, a não utilização de outras escalas de atividade da UCE e o facto de não ter sido feita a avaliação da influência do tratamento na qualidade de vida. Apesar de as recomendações atuais proporem o uso preferencial do omalizumab relativamente à ciclosporina, o presente estudo teve início anterior à publicação dessas recomendações e vem salientar a utilidade de outras opções terapêuticas, eventualmente, em caso de ineficácia ou na impossibilidade de se recorrer de imediato ao omalizumab, um pouco à semelhança do que aconteceu no resurgimento do interesse do metotrexato na psoríase com o aparecimento da terapêutica com biológicos.

CONCLUSÃO

A ciclosporina, na dose de 3 mg/kg/dia, é uma opção terapêutica nos doentes com UCE moderada a grave refratária a anti-histamínicos. Nos poucos estudos disponíveis, parece consistente que a resposta tende a ocorrer nos primeiros meses do tratamento não parecendo ser necessário prolongar muito o tratamento para avaliar a sua real eficácia. Apesar de não ter sido observado no presente estudo, não podemos excluir a possibilidade de ocorrência de

raras respostas mais tardias (após 3 a 6 meses) como vem sendo reportado para o omalizumab. Os eventos adversos, que devem ser pesquisados sistematicamente, ainda que não negligenciáveis, são habitualmente reversíveis.

São, contudo, necessários mais estudos, randomizados, envolvendo um maior número de doentes e com um período de *follow-up* mais longo, para esclarecer algumas controvérsias na literatura, nomeadamente quanto à frequência dos eventos adversos mais prevalentes e à eficácia do fármaco a longo prazo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Costa C, Gonçalves M. Abordagem diagnóstica e terapêutica da urticária crónica espontânea: recomendações em Portugal. *Acta Med Port.* 2016;29:763-81.
2. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14:214-20.
3. Asero R, Pinter E, Marra AM, Tedeschi A, Cugno M, Marzano AV. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:1073-82.
4. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47:19-36.
5. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:30.
6. Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:1-5.

Artigo Original

7. Costa AC, Campina S, Andrade P, Filipe P, Guilherme A, Gonçalo M. Urticária crónica – do diagnóstico ao tratamento. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2016;74: 315-25.
8. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 2002; 346:175-9.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018 (in press).
10. Marzano A V, Pigatto P, Cristaudo A, Ayala F, Rossi O, Senna G, et al. Management of chronic spontaneous urticaria: practical parameters. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015; 150:237-46.
11. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticarial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:337-42.
12. Khalaf A, Li W, Jinquan T. Current advances in the management of urticaria. *Arch Immunol Ther Exp.* 2008; 56:103-14.
13. Ferrer M, Bartra J, Giménez-Arnau A, Jauregui I, Labrador-Horrillo M, Ortiz de Frutos J, et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:731-43.
14. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (Suppl 3):38-44.
15. Kessel A, Toubi E. Low-dose cyclosporine A is a good option for severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:970.
16. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O, et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticarial outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:21.
17. Godse KV. Cyclosporine in chronic idiopathic urticarial with positive autologous serum skin test. *Indian J Dermatol.* 2008;53:101-2.
18. Mehta A Godse K, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Treatment of refractory chronic urticaria. *Indian J Dermatol.* 2015;60:230-7.
19. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:50-4.
20. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:164-8.
21. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:523-8.
22. Seth S, Khan DA. The comparative safety of multiple alternative agents in refractory chronic urticarial patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:165-70.
23. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy.* 2010;65:1478-82.
24. Chang HW, Cheng HM, Yen HR, Hsu CY, Lee YC, Chiang JH, et al. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:554-8.
25. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:375-85.