



Urticária crônica espontânea de difícil tratamento: existiria um lugar para usar dapsona na falta de omalizumabe?

Spontaneous chronic urticaria of difficult treatment: is there a place to use dapsona in the lack of omalizumab?

Francisco Machado Vieira¹

RESUMO

Muitos estudos sugerem que a urticária crônica espontânea (UCE) seja uma doença autoimune. A primeira linha de tratamento consiste no uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração, que podem ser empregados em até quatro vezes a dose recomendada. A Dapsona – diaminodifenil sulfona (DDS) – é um quimioterápico com propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. Em dermatologia, a DDS é usada em doenças nas quais predominam neutrófilos. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal, que se liga às moléculas de IgE na circulação e impede que estas IgEs se liguem aos seus receptores. Omalizumabe é recomendado como terceira linha de tratamento de pacientes com UCE, refratários a anti-histamínicos em doses quadruplicadas, na dose de 300 mg a cada quatro semanas. Paciente do sexo feminino, com 41 anos, com UCE sem períodos de remissão por mais de um ano, tratada sem sucesso, com diferentes anti-histamínicos. Existia uma extensa investigação laboratorial. Foi-lhe administrada Cetirizina (anti-histamínico H1 de segunda geração), em elevada dose (40 mg/dia) associada a antileucotrieno (10 mg/dia) por um período de duas semanas. No final do período, a UCE manteve-se completamente inalterada. Foi realizada biopsias das urticas com diagnóstico histopatológico “Dermatite neutrofílica com infiltrado intersticial neutrofílico, sem vasculite ativa e sem eosinófilos”. Na falta de omalizumabe, a paciente continuou o tratamento com Cetirizina (40 mg/dia), agora associado a 100 mg/dia de DDS. Atualmente, após 16 semanas de observação, seu quadro mantém-se estável, com urticas ausentes, afora alguns surtos leves, intermitentes. Poder-se-ia usar a DDS na UCE refratária a anti-histamínicos? Alguns estudos bem conduzidos oferecem essa oportunidade.

Descritores: Urticária, dapsona, omalizumabe.

ABSTRACT

Many studies suggest that chronic spontaneous urticaria (CSU) is an autoimmune disease. The first line of treatment consists of the use of second-generation H1 antihistamines, which can be used at up to four times the recommended dose. dapsona – diaminodiphenyl sulfone (DDS) – is a chemotherapeutic agent with antimicrobial and anti-inflammatory properties. In dermatology, DDS is used to treat diseases in which neutrophils predominate. Omalizumab is a monoclonal antibody that binds to IgE molecules in the circulation and prevents these IgEs from binding to their receptors. Omalizumab is recommended as a third-line treatment for patients with CSU refractory to antihistamines in quadruplicate doses, at a dose of 300 mg every four weeks. A 41 year-old female patient with CSU without remission periods for more than one year was unsuccessfully treated with different antihistamines. An extensive laboratory investigation was conducted. She was given a high dose (40 mg/day) of cetirizine (second-generation H1 antihistamine) associated with antileukotriene (10 mg/day) for a period of two weeks. At the end of the period, CSU remained completely unchanged. Wheal biopsies were performed, with histopathological diagnosis: neutrophilic dermatitis with neutrophilic interstitial infiltrate, without active vasculitis and without eosinophils. In the absence of omalizumab, the patient continued treatment with cetirizine (40 mg/day), now associated with 100 mg/day of DDS. Currently, after 16 weeks of observation, her condition remains stable and the wheals disappeared, apart from some mild, intermittent outbreaks. Could DDS be used in the CSU refractory to antihistamines? Some well-conducted studies offer this opportunity.

Keywords: Urticaria, dapsona, omalizumab.

1. Clínica de Alergia e Imunologia, Diretor Clínico - Caxias do Sul, RS, Brasil.

Submetido em: 10/03/2020, aceito em: 19/05/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):216-8.

Muitos estudos sugerem que a urticária crônica espontânea (UCE), seja uma doença autoimune¹.

A primeira-linha de tratamento consiste no uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração, que podem ser empregados em até quatro vezes a dose recomendada^{1,2}. Contudo, até 50% dos pacientes respondem incompletamente aos anti-histamínicos, e muitos outros tratamentos são usados².

A dapsona, conhecida como diaminodifenil sulfona (DDS), é um quimioterápico antigo, com propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, embora, algumas vezes, seja usado na UCE. É considerado que ela atua como antileucotrieno, inibe a atividade de prostaglandinas, desativa moléculas de adesão para neutrófilos, suprime os sinais de ativação para seu recrutamento e interfere na liberação ou função de enzimas, como a mieloperoxidase³.

Em dermatologia, a DDS é usada em doenças nas quais predominam neutrófilos, sendo um tratamento válido para várias patologias nessa área, pois é bem tolerado, seguro e barato⁴.

Embora a hemólise seja o evento adverso mais comum, associada a uma diminuição do nível de hemoglobina, na maioria das vezes, não necessita de descontinuação. Esses efeitos adversos são reversíveis e previsíveis, pois 80% dos pacientes em uso de DDS 50 mg, ou mais, apresentam queda no nível de hemoglobina ao redor de 1 g/dL³.

A DDS é distribuída no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de doenças como hanseníase, entre outras. Não é encontrada em farmácias comerciais, porém pode ser prescrita por médicos naquelas de manipulação.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal, que se liga às moléculas de IgE na circulação e impede que estas IgEs se liguem aos seus receptores. Além disso, o omalizumabe já foi aprovado para UCE, pela ANVISA, no Brasil, desde dezembro de 2015.

Atualmente, o omalizumabe é recomendado como terceira linha de tratamento de pacientes com UCE, refratários a anti-histamínicos em doses quadruplicadas, maiores de 12 anos, na dose de 300 mg a cada quatro semanas¹. Infelizmente, uma importante dificuldade é seu elevado custo, nem sempre acessível a muitos pacientes, ou mesmo através dos provedores de planos de saúde.

De acordo com estudo duplo-cego, placebo-controlado, em 22 pacientes com UCE, refratários ao tratamento com anti-histamínicos, foi usado a DDS na dose de 100 mg/dia pelo período de 14 semanas.

O resultado demonstrou que três pacientes apresentaram completa resolução das urticárias e do prurido, enquanto, em 31% e 41% deles, houve elevada resolução de ambos, respectivamente, considerando-se o valor $\geq 50\%$. Observou-se que os indivíduos que responderam à DDS usaram, subsequentemente, menos medicação, enquanto que os não respondedores foram submetidos a medicação de segunda linha⁵.

Uma predominância de neutrófilos pode ser avaliada em biopsias de pele em pacientes com UCE crônica. Encontrou-se em 75% (38/51) um infiltrado inflamatório predominando neutrófilo. Em vista dos resultados, foram propostos estudos prospectivos comparando biopsias de urticária aguda e crônica, que deveriam ser avaliadas para melhor analisar a relação existente entre infiltração celular e resposta terapêutica⁶.

Dentro das devidas limitações, é relatada uma história clínica resumida, porém associada a circunstâncias da “vida real”. A paciente C.L.S., 41 anos, com UCE sem períodos de remissão por mais de um ano, tratada sem sucesso por dermatologistas e clínicos com diferentes anti-histamínicos, fazia uso intermitente de corticosteroide oral e/ou de depósito e relatava múltiplos atendimentos em serviços de urgência.

Existia uma extensa investigação laboratorial, incluindo aquelas básicas como hemograma completo, VHS, PCR e provas de função tireoidiana, sem relação com outras patologias. A medicação contínua usada consistia unicamente de fluoxetina e anticoncepcivo oral.

Foi-lhe administrado cetirizina (anti-histamínico H1 de segunda-geração), em elevada dose (40 mg/dia) associada a antileucotrieno (10 mg/dia) por um período de duas semanas. No final do período, a UCE manteve-se completamente inalterada.

O diferencial na rotina comum foi a realização de biopsias das urticárias em três locais distintos e o fato de haver um diagnóstico histopatológico através de dermatopatologista: “Dermatite neutrofílica com infiltrado intersticial neutrofílico, sem vasculite ativa e sem eosinófilos, com ausência de extravasamento de hemácias, sendo que os achados favorecem o diagnóstico de urticária crônica.”

Prescreveu-se omalizumabe, com relatório dos motivos, na dose de 300 mg a cada quatro semanas, tendo seu provedor de plano de saúde, através de auditores, negado auxílio no tratamento.

A DDS pode auxiliar pacientes que respondem, pobremente, aos anti-histamínicos na UCE, no qual o

infiltrado inflamatório é predominantemente neutrofílico⁵. Coincidentemente, era, no momento, aquilo que representava a paciente.

Antes, ou imediatamente após o início do tratamento com DDS, deve-se solicitar hemograma completo e dosagem de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), para monitorar uma possível/previsível diminuição de hemoglobina. Esses efeitos podem ser minimizados não ultrapassando a dose de 100 mg em pessoas saudáveis. Quando em tratamentos prolongados, é recomendável associarem-se provas de função hepática.

Na falta de omalizumabe, a paciente continuou o tratamento com cetirizina (40 mg/dia), agora associado a 100 mg/dia de DDS. No final de duas semanas, a UCE se mostrou completamente controlada relativamente ao prurido e às urticas.

Atualmente, após 16 semanas de observação, seu quadro mantém-se estável, com urticas ausentes, afora alguns surtos leves no intervalo aproximado de cada duas a três semanas, facilmente controlados com curta série de corticosteroides.

Seu nível de hemoglobina diminuiu 1 g, mesmo com resultado normal de G6PD com 12,20 U/g hemoglobina (ref. superior a 2,4 U/g hemoglobina).

Poder-se-ia usar a DDS – “uma senhora idosa com muitos atributos”, como uma segunda ou terceira linha de tratamento na UCE refratária a anti-histamínicos e/ou a outros agentes de primeira linha quando esses tiverem falhado? Alguns estudos bem conduzidos oferecem essa oportunidade³⁻⁵.

Considerando-se particularmente a ciclosporina afora o omalizumabe, a primeira droga é efetiva e usada também na UCE; entretanto, precisa haver uma

monitoração rigorosa dos níveis séricos da função renal, da pressão arterial, além de ser um medicamento de elevado custo.

Na prática clínica, as condições locais e de alguns pacientes como o relatado, bem como a análise individual, poderiam se sobrepor às dificuldades encontradas na terapêutica.

Referências

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria: The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1145-6.
2. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):184-90.
3. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of Dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria. *JAMA Dermatology*. 2019;155(1):90-5.
4. Anzengruber F, Schenk J, Graf V, Nordmann TM, Guenova E, Dummer R. Dapsone in large tertiary center: Outdated therapeutic options or timeless agent? *Dermatology*. 2019;11:1-8.
5. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double – blind placebo – controlled trial of Dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):601-6.
6. Monfort JB, Moghelet P, Amsler E, Francès C, Barbaud A, Soria A. What is neutrophilic urticaria. *Annales de Dermatologie et de Veneurologie*. 2019;146(5):346-53.

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

Correspondência:
Francisco Machado Vieira
E-mail: famvieira@hotmail.com