

Urticária crônica exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais e resposta aos antileucotrienos

Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated chronic urticaria and response to antileukotrienes

Mariele Morandi Lopes¹, Pâmela Diogo-Salles¹, Paula Dantas¹, Jorge Kalil¹, Antonio Abílio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: Pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) frequentemente exacerbam com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que são medicamentos que inibem a ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e levam a um desvio para produção de leucotrienos. Os antileucotrienos seriam uma opção terapêutica para aqueles que não respondam aos anti-histamínicos (AH1).

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia dos antileucotrienos nos pacientes com UCE exacerbada ou não pelos AINEs que não responderam apenas aos AH1. **Método:** Estudo retrospectivo com análise de prontuários eletrônicos de pacientes com UCE em seguimento ambulatorial. Todos os pacientes foram interrogados sobre a história de exacerbção ou não da UCE por AINEs. Além dos AH1, o montelucaste foi introduzido para todos os pacientes, em algum momento do acompanhamento. Foram avaliadas a resposta ao antileucotrieno e a presença da associação desta resposta à história de exacerbção com AINE.

Resultados: Sessenta e dois pacientes participaram do estudo. A média de idade foi de 48,4 anos, sendo 82,3% do sexo feminino. Destes, 35 pacientes (56,5%) referiam piora da urticária com uso de AINEs, e, destes, 77,1% responderam ao antileucotrieno associado ao AH1. Dentre os 27 pacientes que não apresentavam UCE exacerbada por AINE, 48,1% obtiveram boa resposta ao uso de antileucotrieno associado ao AH1. **Conclusão:** A resposta ao antileucotrieno foi superior e estatisticamente significativa ($p = 0,031$) no grupo de pacientes com UCE exacerbada por AINE. Portanto, a associação dos antileucotrienos aos AH1 seria uma opção eficaz e segura, sendo que essa associação se torna ainda mais relevante em pacientes que UC exacerbada por AINEs.

Descritores: Urticária, anti-inflamatórios não esteroidais, antileucotrieno.

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) frequently show symptom exacerbation after the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – drugs that inhibit cyclooxygenase-1 (COX-1) and affect leukotriene production. Antileukotrienes are considered a therapeutic option for patients who do not respond to antihistamines (AH1). **Objective:** The aim of this study was to assess the effectiveness of antileukotrienes in patients with CSU exacerbated or not by NSAIDs. **Methods:** In this retrospective study, the electronic charts of CSU outpatients were analyzed. All patients were inquired about history of CSU exacerbation or not by NSAIDs. In addition to AH1, treatment with montelukast was introduced to all patients at some point during follow-up. Response to antileukotriene treatment and association between treatment response and history of NSAID exacerbation were evaluated. **Results:** A total of 62 patients participated in the study. Mean age was 48.4 years, and 82.3% were female. Thirty-five patients (56.5%) reported worsening of urticaria with the use of NSAIDs; 77.1% of these patients responded to antileukotriene combined with AH1. Of the 27 patients with no history of CSU exacerbation with NSAIDs, 48.1% showed a favorable response to antileukotrienes associated with AH1. **Conclusion:** Response to antileukotriene treatment was higher and statistically significant ($p=0.031$) in patients with NSAID-exacerbated CSU. Therefore, the association of antileukotrienes with AH1 could be a safe and effective treatment option, especially for patients with NSAID-exacerbated CSU.

Keywords: Urticaria, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antileukotriene.

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

Submetido em: 14/04/2017, aceito em: 29/04/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):206-11.

Introdução

A urticária crônica espontânea (UCE) refere-se a urticária em que o aparecimento das lesões não é desencadeado por fatores consistentes ou identificáveis e exclui as urticárias físicas¹.

Para o tratamento da urticária crônica, as diretrizes internacionais² recomendam uma sequência de três níveis, começando com uma dose licenciada de um anti-histamínico de segunda geração. Se há uma resposta terapêutica insuficiente, a dosagem deste AH1 de segunda geração deve ser aumentada até quatro vezes. Quando os pacientes são refratários aos anti-histamínicos, os medicamentos omalizumabe, ciclosporina A ou montelucaste são as opções terapêuticas recomendadas (terceiro nível)².

Os anti-histamínicos de segunda geração são considerados medicamentos de primeira linha no tratamento da urticária crônica; entretanto, os AH1 são eficazes em apenas 45 a 50% dos pacientes. Postulou-se, portanto, que outros mediadores além da histamina, tais como as cininas, prostaglandinas e leucotrienos, possam ser responsáveis por alguns dos sintomas de urticária que não são controlados apenas por anti-histamínicos³. Os pacientes refratários ao tratamento com AH1 necessitam da adição ou substituição por agentes alternativos⁴.

Os leucotrienos, como as prostaglandinas, são metabólitos do ácido araquidônico, que é um ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos, amplamente distribuído nas membranas celulares. A fosfolipase A2, uma família heterogênea de enzimas que cliva o ácido graxo dos fosfolípidos, libera ácido araquidônico (AA) dos fosfolípidos da membrana celular. Sob certas circunstâncias, o AA livre é usado para síntese de leucotrienos, sob ação da enzima 5-lipo-oxigenase e da proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase. Diferentemente da histamina, que é sintetizada e estocada em grânulos para uma liberação rápida pelas células ativadas, os LTs são sintetizados após ativação e, então, liberados. As reações cutâneas desencadeadas por AINEs estão associadas com a inibição da COX-1, mas não COX-2, e são caracterizadas por uma superprodução de cisteinil-leucotrienos (LTs-Cys). Estudos demonstram que estes LTs-Cys são os principais mediadores da urticária induzida por aspirina⁵⁻⁸.

Os antagonistas do receptor de leucotrieno (LTRA) são um grupo de medicamentos bem estudados no tratamento da UC, no entanto, eles não são agentes alternativos e a recomendação é que sejam acrescen-

tados ao tratamento com anti-histamínicos, quando necessário⁹.

Cerca de 40% dos pacientes com UCE apresentam exacerbação do quadro após uso AINEs e, portanto, a adição de antileucotrienos ao AH1 nos pacientes com UCE exacerbada por AINE poderia ser uma opção terapêutica, conforme avaliado em vários estudos¹⁰⁻¹².

O presente estudo teve por objetivos avaliar a eficácia dos antileucotrienos nos pacientes com UCE que não responderam apenas aos AH1 e, posteriormente, comparar esta resposta ou ausência dela à história de UCE exacerbada ou não por AINEs.

Métodos

A partir da casuística de pacientes com diagnóstico urticária crônica espontânea (UCE), conforme consenso internacional de urticária de 2014², pacientes de ambos sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, em acompanhamento no ambulatório de urticária crônica do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP foram selecionados. Trata-se de um estudo clínico aberto com base de dados retrospectiva para avaliar a resposta terapêutica adicional de montelucaste ao AH1, em que foram incluídos 72 pacientes. Para este estudo, os pacientes deveriam estar em acompanhamento médico por mais de 6 meses. Pacientes com hipótese diagnóstica de urticária induzida ou urticária vasculite foram excluídos.

Todos os pacientes haviam sido interrogados quanto ao uso de AINEs e sobre a história de exacerbação ou não da UCE com estes medicamentos. Os pacientes que não sabiam referir o uso de AINE ou que não sabiam referir se havia ou não exacerbação da UCE com AINEs foram excluídos.

Todos os pacientes estavam em uso de anti-histamínicos de segunda geração preferencialmente e/ou de anti-histamínicos de primeira geração, quando não apresentavam resposta ao AH1 de 2ª geração. O medicamento antileucotrieno, montelucaste, foi introduzido em algum momento do tratamento do paciente com UCE, no período de revisão dos prontuários (anos de 2014 a 2016).

Os pacientes haviam sido interrogados sobre a melhora ou não dos sintomas clínicos após a introdução do antileucotrieno. Esta avaliação incluía frequência dos sintomas, necessidade de pronto-socorro ou consulta extra ou adição de outro medicamento para controle da doença. O fluxograma do estudo encontra-se demonstrado na Figura 1, onde se demonstra

o plano de análise dos pacientes com UCE com o desfecho de resposta ao antileucotrieno.

A utilização de outros medicamentos concomitantes para o controle da UCE também foram verificados e incluíam ranitidina, dapsona, hidroxicloroquina, ciclosporina e corticoide oral.

Resultados

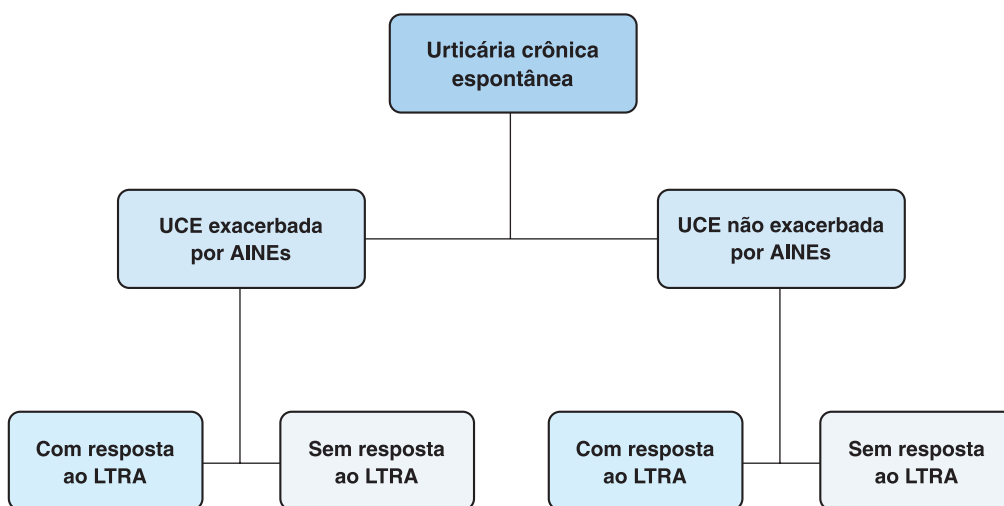
Sessenta e dois pacientes participaram do estudo. A média de idade do grupo era de 46,2 anos, com idade de início da UCE aos 35,9 anos e tempo de doença de 10,3 anos. Destes, 35 pacientes (56,5%) referiam piora da urticária com uso de AINEs. As características dos pacientes com UCE conforme a história de exacerbação ou não com AINEs está demonstrada na Tabela 1.

Mais de 90% dos pacientes estavam em uso de AH1 de 2ª geração, loratadina, entretanto, o uso de AH1 de 1ª geração ainda era elevado, 61% dos pacientes usavam este medicamento. Isto se deve a dificuldade de prescrição de outros AH1 de 2ª geração por se tratar de um hospital público. Os pacientes sem história de UCE exacerbada por AINEs utilizavam AH1 1ª geração em uma frequência maior (67%) que aqueles pacientes que apresentavam piora com

AINEs (57%), porém, sem diferença estatística entre eles ($p = 0,59$).

Todos os pacientes haviam feito uso de montelucaste em algum momento da avaliação clínica ou ainda estavam em uso. Este estudo mostrou que quando o montelucaste foi associado ao AH1, os pacientes com UCE exacerbada por AINE apresentaram uma melhor resposta clínica (27 pacientes, 77,1%), quando comparados aos pacientes com UCE sem exacerbação com AINE (13 pacientes, 48,1%), com significância estatística ($p = 0,031$). Na Figura 2 podemos observar os dois grupos (UCE exacerbada ou não por AINE) e a resposta ao montelucaste.

Foi analisada também a necessidade de outras medicações como alternativas para o tratamento dos pacientes com urticária crônica refratária aos AH1. Verificou-se que no grupo com UCE sem exacerbação com AINEs, 26% dos pacientes haviam utilizado ou estavam em uso ranitidina (AH2), e 11% ciclosporina; e no grupo de pacientes com UCE exacerbada por AINEs, 20% dos pacientes haviam utilizado ou estavam em uso de AH2, 3% dapsona, e 6% ciclosporina. Estes resultados não apresentavam diferenças estatísticas entre eles ($p > 0,05$), e estão demonstrados na Tabela 2.



UCE = urticária crônica espontânea, AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais, LTRA = antileucotrieno (montelucaste).

Figura 1

Classificação dos pacientes com UCE conforme história de exacerbação ou não com AINEs e conforme resposta ou não ao montelucaste

Tabela 1

Características demográficas dos pacientes com urticária crônica espontânea conforme a história de exacerbação ou não com AINE

Uso de AINE	F (%)	Idade atual (anos) (média)	Início da UCE (anos) (média)	Tempo de doença (anos) (média)
Sem exacerbação da UCE (n = 27)	74,1	46,4	36,1	10,3
Com exacerbação da UCE (n = 35)	88,6	49,9	36,6	13,3

UCE = urticária crônica espontânea, AINE = anti-inflamatório não esteroidal, F = feminino.

Tabela 2

Outros medicamentos em uso pelos pacientes com urticária crônica espontânea, conforme a história de exacerbação ou não com AINE

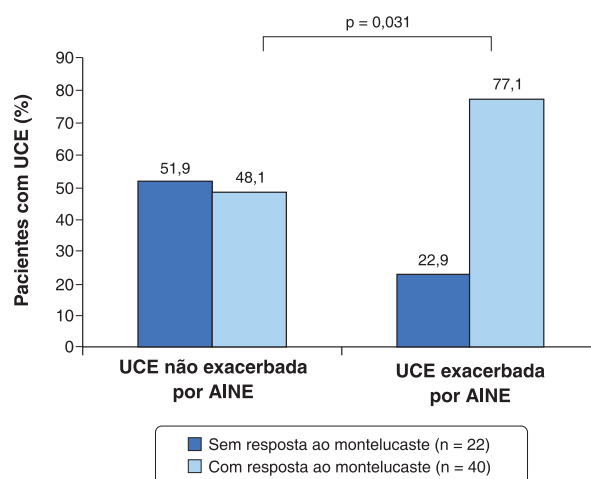
Uso de AINE	Ranitidina (%)	Dapsona (%)	Ciclosporina (%)
Sem exacerbação da UCE (n = 27)	26,0	0	11,0
Com exacerbação da UCE (n = 35)	20,0	3,0	6,0

UCE = urticária crônica espontânea, AINE = anti-inflamatório não esteroidal.

Discussão

O presente estudo analisou 62 pacientes com UCE, que foram classificados conforme a história de exacerbação ou não por AINEs: pacientes com UCE exacerbada por AINEs e pacientes com UCE não exacerbada por AINEs. O montelucaste foi adicionado à terapia com AH1 em algum momento durante o tratamento para todos os pacientes. Quarenta pacientes (65%) responderam a essa associação, e essa opção se torna ainda mais relevante naqueles pacientes que exacerbavam o quadro da UCE com o uso de AINEs (77,1%; $p = 0,031$).

A terapia combinada de anti-histamínico com LTRA parece ser benéfica de acordo com a maioria dos estudos¹³⁻¹⁵. Wan KS¹⁵ avaliou a resposta da associação do LTRA ao AH1 através de um escore de atividade de doença durante 7 dias (UAS7) (variação 0 a 42, sendo 0, controlado e 42, totalmente não con-



UCE = urticária crônica espontânea, AINE = anti-inflamatório não esteroidal.

Figura 2

Avaliação da resposta ao montelucaste nos pacientes com UC conforme a história de exacerbação ou não com AINE

trolado). O autor observou que 53,3% dos pacientes com esta associação apresentaram uma redução de 25% ou mais do escore inicial de UAS7.

O montelucaste é um antagonista seletivo de receptores de cisteinil-leucotrienos tipo I (CYsLT1R). Estes receptores reconhecem LTD4 e LTC4/LTE4 expressos na membrana plasmática de células estruturais (epitélio, fibroblastos, músculo liso) e inflamatórias (neutrófilos, monocócitos/macrófagos, mastócitos, basófilos, células dendríticas e linfócitos). Após a ativação dos receptores por leucotrienos, há o recrutamento e a ativação de células inflamatórias e aumento da permeabilidade vascular. O montelucaste efetivamente antagoniza as atividades pró-inflamatórias dos cisteinil-leucotrienos, porém, outras atividades anti-inflamatórias secundárias não relacionadas ao antagonismo convencional dos receptores de CYsLT1R, como a inibição da adesão do eosinófilo ao endotélio vascular, são descritas. Os antileucotrienos parecem ser bem tolerados, com poucos efeitos colaterais^{16,17}.

Embora os AH1 de segunda geração sejam a primeira opção de tratamento para pacientes com UCE, cerca de 40-50% não respondem adequadamente à terapia única com esses medicamentos⁵. A associação dos antileucotrienos aos AH1 seria uma opção eficaz e segura para os pacientes com UC que apresentem resposta inadequada aos anti-histamínicos isolados¹⁸.

A urticária crônica exacerbada por AINEs é uma reação cutânea desencadeada por AINEs que apresenta atividade inibitória de ciclooxigenase 1 (COX-1). Nos pacientes com UCE exacerbada por AINEs, esta inibição da enzima COX-1 leva à liberação de cisteinil-leucotrienos por células inflamatórias. Um mecanismo que poderia desencadear a ativação de células inflamatórias seria a inibição da síntese de prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 estabiliza os mastócitos e, portanto, a diminuição abrupta nos níveis de PGE2, que ocorre com a inibição de COX-1 pelos AINEs, poderia levar a liberação de mediadores de células inflamatórias e desenvolvimento de sintomas em indivíduos suscetíveis¹⁹.

A ingestão de AINEs inibidores de COX-1 podem resultar em agudização da urticária crônica com ou sem angioedema associado. Esta reação de hipersensibilidade não-imunológica é reportada por 12 a 40% dos pacientes com UC. Estas reações cutâneas se desenvolvem entre 30 minutos e 6 horas após a ingestão do AINE, e podem persistir por até 24 a 48 horas. Estes pacientes, quando comparados àqueles

com UC sem sensibilidade aos AINEs, apresentam uma duração mais prolongada da UC, maior frequência de angioedema e de doença atópica²⁰.

Neste estudo, os pacientes com UCE exacerbada por AINEs apresentavam tempo de doença maior (13,3 anos) do que os pacientes com UCE não exacerbada por AINEs (10,3 anos), além de menor necessidade de outras opções terapêuticas (AH1 de 1ª geração, ranitidina e ciclosporina) para controle da urticária crônica, porém, sem diferença estatística entre eles.

Concluindo, os resultados desse estudo reforçam o potencial papel dos leucotrienos na urticária crônica exacerbada por AINEs, uma vez que os pacientes com UCE exacerbada por AINEs demonstraram melhor resposta à associação do montelucaste ao AH1 para o controle da doença. Portanto, dentre as várias opções para o tratamento da UCE refratária ao AH1, o montelucaste seria uma opção segura e eficaz, especificamente para aqueles pacientes com UCE exacerbada por AINEs.

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. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-87.
3. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1607-14.
4. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4:326-31.
5. Smith LJ. Leukotrienes in asthma. *Arch Intern Med*. 1996;156:2181-9.
6. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5:277-83.
7. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, Ray A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology*. 2010;85:336-49.
8. Capra V, Thompson MD, Sala A, Cole DE, Folco G, Rovati GE. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. *Med Res Rev*. 2007;27:469-527.
9. Di Lorenzo G, D'Alcamo A, Rizzo M, et al. Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review. *Journal of Asthma and Allergy*. 2009;2:9-16.
10. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-32.

11. Kosnik M, Tjasa Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respiratory Medicine*. 2011;105(Suppl 1):S84-8.
12. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:484-8.
13. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:140-7.
14. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:134-40.
15. Wan KS. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Treat*. 2009;20:194-7.
16. Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Scientific World Journal*. 2010;10:2403-13.
17. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10:24.
18. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol*. 2017;27:10-9.
19. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:245-51.
20. Walters KM, Woessner KM. An overview of nonsteroidal antiinflammatory drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36:625-41.

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

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