

Anti-Histamínicos e Estabilizadores dos Mastócitos Tópicos no Tratamento da Conjuntivite Alérgica Sazonal e Perene

Topical Antihistamines and Mast Cell Stabilizers for Treating Seasonal and Perennial Allergic Conjunctivitis

Mariana Martins¹, Manuel Ferreira-Magalhães^{2,3,4,5}, Ricardo M. Fernandes^{6,7,8}, João A. Fonseca^{3,5,9}

1. Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal

3. CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

5. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Unidade do Porto, Porto, Portugal

6. Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

7. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

8. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

9. Unidade de Imunoalergologia, Hospital & Instituto CUF Porto, Porto, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:399-401

Introdução

A conjuntivite alérgica, na sua forma sazonal ou perene, é a síndrome de alergia ocular mais frequente.¹ Manifesta-se habitualmente de forma aguda, quando existe exposição a alérgenos a que o doente está sensibilizado, embora possa ter sintomas persistentes e agravados por estímulos inespecíficos. O prurido, hiperemia e lacrimejo oculares são sintomas típicos, frequentemente associados a rinite, devidos a reação mediada por imunoglobulinas (Ig) E com libertação de histamina pelos mastócitos.²

A terapêutica tópica ocular tem um papel central na abordagem da conjuntivite alérgica, incluindo o tratamento com anti-histamínicos, estabilizadores dos mastócitos, fármacos com ação dupla ou combinação dos dois grupos farmacológicos, para além das restantes medidas terapêuticas.¹ Os antagonistas da histamina, como a emedastina, têm habitualmente uma ação rápida pela inibição da ação da histamina através do bloqueio dos recetores H1. Os estabilizadores dos mastócitos, como o cromoglicato de sódio e o nedocromil, inibem a sua desgranulação e conseqüentemente a libertação de histamina. Fármacos como a azelastina, olopatadina e cetotifeno atuam pelos dois mecanismos.

Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentam-se e comentam-se os resultados de uma revisão sistemática da Cochrane Database of Systematic Reviews, que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos anti-histamínicos e dos estabilizadores dos mastócitos tópicos, isolados ou em combinação, no tratamento da conjuntivite alérgica sazonal e perene.³

Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica até julho de 2014 nas seguintes bases: Central (que inclui a base Cochrane Eyes and Vision Register), Ovid Medline e bases relacionadas, EMBASE, e bases de registo de ensaios clínicos (por exemplo, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform da Organização Mundial de Saúde). Não foram efetuadas restrições temporais ou por idioma. Foram igualmente revistas as referências bibliográficas de artigos de revisão, capítulos de livros e de publicações de ensaios clínicos.

Foram incluídos todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados em crianças ou adultos com conjuntivite alérgica sazonal ou perene, que compararam anti-histamínicos e estabilizadores dos mastócitos tópicos, isolados ou em combinação, com placebo ou nenhum tratamento, ou com comparador ativo de um destes grupos terapêuticos.

O *outcome* primário avaliado foi a gravidade de quatro sintomas oculares principais (prurido, irritação, lacrimejo e fotofobia) avaliados separadamente e, se possível, através de um *score* global de sintomas. Foi considerado válido qualquer tempo de seguimento entre uma semana e um ano.

Os *outcomes* secundários a considerar incluíram efeitos adversos avaliados por um clínico/investigador (sinais de hiperemia conjuntival, quemose, hipertrofia papilar tarsal), duração sintomática dos episódios agudos (em dias) e incidência dos episódios agudos (por ano).

A colheita de dados e a avaliação do risco de viés dos estudos pelo instrumento *Cochrane Risk of Bias Tool* foram efetuados por dois investigadores de forma independente. As discrepâncias foram resolvidas através de discussão e análise por um terceiro investigador.

Quando possível, realizou-se uma metanálise usando o modelo de efeitos aleatórios. No entanto, na maio-

ria das comparações foi realizada apenas uma síntese descritiva devido à grande variabilidade dos *outcomes* reportados e à ausência de dados publicados. Na meta-análise foi utilizada a diferença média (DM) e respetivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) para variáveis contínuas.

Resultados

Foram incluídos 30 ensaios clínicos, com 17 comparações, que incluíram 4 344 participantes. Entre estes, 23 estudos incluíram participantes em idade pediátrica (a partir dos 4 anos), cinco dos quais de forma exclusiva. Apresentam-se os resultados de estudos em todas as faixas etárias, já que não pareceu existir evidência de diferenças de eficácia, segurança ou tolerância em idades pediátricas. O tempo de avaliação dos *outcomes* primários variou entre uma e oito semanas após o início das terapêuticas em estudo. Os *outcomes* secundários não foram descritos ou foram raramente reportados nos estudos incluídos e, assim sendo, não foram analisados. Globalmente, não foram observados efeitos adversos de relevo e houve boa tolerância às terapêuticas em estudo.

Comparação com placebo (*outcome* primário)

1. Nedocromil de sódio/cromoglicato de sódio comparativamente a placebo (oito estudos, n = 709, quatro reportaram score global de sintomas). Houve evidência, em estudos individuais, que o nedocromil de sódio/cromoglicato de sódio foi mais eficaz que o placebo na melhoria dos sintomas oculares.
2. Azelastina comparativamente a placebo (nove estudos, n = 1404, três reportaram score). Houve evidência, em estudos individuais, que a azelastina foi mais eficaz que o placebo na melhoria sintomática.
3. Levocabastina comparativamente a placebo (cinco estudos, n = 450, três reportaram score). Houve evidência, em estudos individuais, que os participantes tratados com levocabastina apresentaram melhores *outcomes* que aqueles tratados com placebo.
4. Olopatadina comparativamente a placebo (dois estudos, n = 133). Foi reportado que os participantes tratados com olopatadina apresentaram melhores *outcomes* que os controlos.
5. Cetotifeno comparativamente a placebo (um estudo, n = 33). Verificou-se que os participantes tratados com cetotifeno apresentaram melhores *outcomes* que o grupo placebo, especificamente para o prurido ocular e lacrimejo após duas semanas.
6. Besilato e bepotastina comparativamente a placebo (um estudo, n = 245). Verificou-se que os participan-

tes tratados com besilato de bepotastina apresentaram melhores *outcomes* que o grupo placebo, especificamente para o prurido ocular após duas semanas. Não foram observados efeitos adversos de relevo, com exceção de sabor amargo em alguns participantes do grupo de tratamento.

Comparações com comparador ativo (*outcome* primário)

Apesar da grande heterogeneidade entre os estudos incluídos, a olopatadina foi mais eficaz na redução do prurido ocular aos 14 dias de tratamento quando comparada com o cetotifeno - DM de *score* de prurido = -0,32 (IC 95% -0,59 a -0,06); I² = 83%; quatro estudos, n = 182, não havendo diferenças no lacrimejo - DM de *score* de lacrimejo = -0,06 (IC 95% -0,35 a 0,22); I² = 90%; três estudos, n = 142. Os estudos individuais parecem favorecer a emedastina, quando comparada com a levocabastina, na melhoria do prurido. Um estudo reportou melhores resultados com o cetotifeno, quando comparado com a levocabastina. Um estudo reportou uma maior eficácia da associação levocabastina/potássio de pemirolast na redução de sintomas oculares, quando comparado com a levocabastina isolada. A azelastina e a levocabastina não revelaram diferenças significativas na resolução dos *outcomes* primários, nos estudos individuais. Um estudo reportou uma eficácia semelhante entre a mequitazina e a levocabastina na resolução dos *outcomes* primários. Os estudos individuais parecem apontar para uma maior eficácia na resolução dos *outcomes* primários da levocabastina ou da olopatadina quando comparadas com o nedocromil sódico. No entanto, não há evidência de diferenças entre o cromoglicato de sódio e a azelastina.

Conclusões

Os anti-histamínicos tópicos e os estabilizadores dos mastócitos reduzem os sinais e sintomas da conjuntivite alérgica sazonal a curto prazo quando comparados com um placebo. De forma global, ambos parecem seguros e bem tolerados. Há escassa evidência que compare a eficácia entre os diferentes anti-histamínicos e estabilizadores dos mastócitos.

Não foram encontrados estudos a longo prazo sobre a eficácia dos anti-histamínicos tópicos para o tratamento da conjuntivite alérgica sazonal.

Comentário

A conjuntivite alérgica é a principal causa de olho vermelho, implicando um consumo significativo de recur-

sos de saúde. A presente revisão suporta os benefícios da terapêutica ocular tópica com anti-histamínicos ou estabilizadores dos mastócitos na conjuntivite alérgica sazonal ou perene.³ No entanto, as conclusões e consequente introdução na prática clínica, necessitam de ser analisadas com cautela devido às limitações dos estudos primários incluídos nesta revisão, que dificultaram a síntese de resultados. Neste sentido, os autores desta revisão não conseguiram avaliar os *outcomes* secundários ou realizar metanálises de mais comparações como seria desejável.

Observou-se igualmente a heterogeneidade dos participantes incluídos quanto à presença de rinite associada e ao padrão de conjuntivite (sazonal ou perene), e a variação nos esquemas terapêuticos testados, em dose e duração. De referir que alguns dos fármacos utilizados nos ensaios clínicos não existem no mercado português, estando disponíveis azelastina, cetotifeno, emedastina, olopatadina e cromoglicato de sódio. Entre estes, importa realçar que as idades mínimas de aprovação regulamentar variam entre os 3 e 4 anos de idade. Serão necessários mais estudos que esclareçam a real eficácia e benefício destes fármacos na conjuntivite alérgica sazonal/perene nas diferentes idades pediátricas. No entanto, de acordo com este estudo, a utilização de anti-histamínicos tópicos ou estabilizadores dos mastócitos poderá ser utilizada na prática clínica com segurança e com resultados positivos na melhoria sintomática destes doentes. Apesar das limitações na avaliação da eficácia comparativa entre os diferentes fármacos, parece haver alguma evidência que a olopatadina é superior ao cetotifeno na melhoria do prurido ocular. Também a emedastina, o cromoglicato de sódio e o cetotifeno parecem ter melhores resultados que a levocabastina.

Além da estratégia farmacológica abordada nesta revisão, é importante realçar que a evicção de alérgenos identificados como causadores da doença está recomendada como prevenção primária e secundária.¹ Em casos de sensibilização específica causadora de alergia ocular, a imunoterapia poderá estar também indicada.⁴ Por fim, importa assegurar o tratamento adequado da rinite que está frequentemente presente em associação com a conjuntivite.⁵

Palavras-chave: Administração Tópica; Antagonistas dos Receptores Histamínicos; Antialérgicos; Conjuntivite Alérgica/tratamento; Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios como Assunto; Estações do Ano; Histamínicos; Mastócitos

Keywords: Administration, Topical; Anti-Allergic Agents; Conjunctivitis, Allergic/drug therapy; Histamine; Histamine Antagonists; Mast Cells; Randomized Controlled Trials as Topic; Seasons

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência

Manuel Ferreira de Magalhães
ferreirademagalhaes@gmail.com

Recebido: 15/09/2016

Aceite: 23/09/2016

Referências

- Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: Recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327-37.
- Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: A schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:429-35.
- Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, Mustafa MS, Azuara-Blanco A. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD009566.
- Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1263-72.
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.