



## Uso profilático de anti-histamínicos na dermatite atópica. Revisão baseada na evidência

Tiago Maricoto, Eurico A R Silva

Centro de Saúde de Aveiro - UCSP Aveiro I, Portugal

### Resumo

**Introdução:** A dermatite atópica é uma dermatose inflamatória crónica e recorrente muito frequente nas crianças em que o prurido tem um papel muito importante na perpetuação das lesões cutâneas. Os anti-histamínicos são úteis no controlo das lesões agudas mas o seu uso profilático por via oral no controlo e redução das exacerbações não é consensual. O objectivo deste estudo foi rever sistematicamente a evidência disponível sobre o benefício do seu uso de forma profiláctica nas agudizações de dermatite atópica em crianças.

**Métodos:** Pesquisa na base de dados MEDLINE de publicações até Maio de 2012 com os termos MeSH “dermatite atópica” e “antagonistas da histamina”. Para atribuição da força de recomendação considerou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

**Resultados:** Foram seleccionadas duas recomendações, uma revisão sistemática e dois estudos prospectivos, aleatorizados e duplamente ocultados (RCTs).

**Discussão e Conclusão:** A revisão sistemática e as recomendações encontradas não mostram evidência suficiente que apoie o uso de anti-histamínicos orais de forma profiláctica (SORT A), podendo no entanto, em casos graves e com prurido intenso, realizar-se uma prova terapêutica durante um mês (SORT B). Os RCTs encontrados concluem que apenas existe eficácia e segurança da cetirizina na prevenção das agudizações de dermatite atópica (SORT B).

A evidência encontrada não recomenda a utilização dos anti-histamínicos orais de forma profiláctica em casos ligeiros e moderados (SORT A). Em casos graves e com prurido intenso poderá realizar-se uma prova terapêutica durante um mês, havendo evidências que mostram eficácia na utilização da cetirizina (SORT B).

**Palavras-Chave:** Dermatite atópica, antagonistas da histamina.

*Acta Pediatr Port* 2013;44(1):43-5

### Prophylactic use of antihistamines in atopic dermatitis. Evidence based review

#### Abstract

**Introduction:** Atopic dermatitis is a chronic and recurrent inflammatory dermatosis very frequent in children and itching plays a very important role in the perpetuation of skin lesions. Antihistamines are useful in controlling the rash of acute injuries and their use for prophylactic oral control in reducing exacerbations is not consensual. The objective of this study was to systematically review the available evidence on the benefit of their use prophylactically in acute exacerbations of atopic dermatitis in children.

**Methods:** Research in the MEDLINE database of publications until May 2012 with the MeSH terms “atopic dermatitis” and “histamine antagonists”. To award the strength of recommendation was considered the American Family Physician scale, Strength of Recommendation Taxonomy (SORT).

**Results:** Were selected two guidelines, one systematic review and two prospective, randomized, double-blind trials (RCTs).

**Discussion and Conclusion:** The systematic review and the guideline don't show sufficient evidence to support the use of oral antihistamines prophylactically (SORT A) but in severe cases with intense itching a therapeutic test can be carried out for one month (SORT B). The evaluated RCTs concluded that there is safety and efficacy of cetirizine in the prevention of acute exacerbations of atopic dermatitis (SORT B).

The evidence found does not recommend the use of oral antihistamines prophylactically in mild and moderate cases (SORT A). However, in severe cases with intense pruritus, it can be carried out a test with one month therapy, with evidence showing effectiveness in the use of cetirizine (SORT B).

**Key words:** Atopic dermatitis, histamine antagonists.

*Acta Pediatr Port* 2013;44(1):43-5

**Recebido:** 07.01.2013

**Aceite:** 15.05.2013

**Correspondência:**

tiago.maricoto@gmail.com

## Introdução

A dermatite atópica é uma entidade clínica muito frequente nos países desenvolvidos, afectando cerca de 10 a 20% das crianças e 1 a 3% dos adultos. Apresenta-se como uma doença crónica, de carácter inflamatório e com uma influência significativa na qualidade de vida dos doentes, causando nas crianças e seus familiares um impacto psicológico muito negativo e levando a elevados consumos dos recursos de saúde<sup>1</sup>.

O eczema é frequentemente a primeira manifestação da dermatite atópica e vários mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos, desde a activação de citocinas inflamatórias a mediadores celulares e humorais<sup>2</sup>. Os receptores histamínicos assumem igualmente um papel fundamental nesta patologia, estando a sua mediação provavelmente associada ao prurido intenso. Este é um dos principais sintomas presentes e condiciona um risco acrescido de infecções cutâneas, sendo os agentes mais envolvidos os do grupo dos Estreptococos e Estafilococos. As crianças apresentam ainda um risco acrescido de infecção cutânea por vírus *herpes simplex*<sup>2</sup>.

Desta forma, vários autores têm-se debruçado sobre a utilização profilática de anti-histamínicos orais no controlo da dermatite atópica, havendo vários estudos que procuraram avaliar a sua utilidade na redução de exacerbações.

O objectivo desta revisão é avaliar, baseada na evidência científica encontrada, a utilidade dos anti-histamínicos orais de forma profilática no controlo das agudizações da dermatite atópica em crianças.

## Métodos

Todos os dados em estudo foram obtidos através de uma

estratégia de pesquisa bibliográfica numa base de dados MEDLINE recorrendo ao motor de busca PubMed, para publicações até Maio de 2012.

Pesquisaram-se normas e orientações clínicas internacionais e recomendações (*guidelines*) actualizadas baseadas em revisões sistemáticas, bem como todos os estudos de maior evidência científica realizados sobre o tema.

Realizou-se a pesquisa recorrendo aos termos MeSH “dermatite atópica” e “antagonistas da histamina”, com limitação de busca para idades entre os 0 e 18 anos. Todo o material foi seleccionado segundo a escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) da *American Academy of Family Physicians*, privilegiando-se as publicações de elevado grau de evidência.

Encontraram-se 129 publicações e foram seleccionadas duas recomendações baseadas em revisões sistemáticas, uma revisão sistemática e dois estudos prospectivos, aleatorizados e duplamente ocultados.

## Resultados

Os resultados encontram-se resumidos no Quadro. Foram recolhidas duas recomendações de orientação clínica baseadas em revisões sistemáticas, uma do *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* do Reino Unido<sup>3</sup>, e a mais recente publicada pelo *European Dermatology Fórum (EDF)*<sup>4</sup>; uma revisão sistemática publicada pela *NHS R&D Health Technology Assessment (HTA) Programme* do Reino Unido<sup>5</sup>; bem como dois estudos aleatorizados e duplamente ocultados (RCTs). Todo o material recolhido apresenta elevado grau de evidência científica segundo a escala SORT.

**Quadro.** Resumo dos estudos encontrados sobre a utilização de anti-histamínicos na dermatite atópica

Recomendações e revisões	Ano	Recomendação							Grau SORT
Ring et al. (EDF)	2011	Não há evidência suficiente que apoie o uso continuado de anti-histamínicos orais de forma profilática. São recomendados apenas em fase aguda.							A
NICE	2007	Pode realizar-se uma prova terapêutica de 1 mês em crianças com dermatite atópica grave e prurido intenso, com revisão clínica de 3 em 3 meses.							A
Hoare et al. (NHS R&D HTA)	2000	Não há evidência suficiente que apoie o uso continuado de anti-histamínicos orais de forma profilática. São recomendados apenas em fase aguda.							A
	Ano	Tipo	Amostra	Seguimento	Fármaco	Resultados	Resultado	Grau SORT	
<b>Estudos</b>									
ETAC™	2002	RCT db	817	18 Meses	Cetirizina	Aparecimento da Asma Escala SCORAD Terapêutica Adjuvante Efeitos Secundários Desenvolvimento Cognitivo	Eficaz e Seguro	1	
Munday et al.	2002	RCT db	155	4 Semanas	Clorfeniramina	Escala Visual Analógica	Não Eficaz	1	

**RCT db** – Estudo aleatorizado controlado duplamente ocultado; **EDF** – European Dermatology Fórum; **NICE** – National Institute for Health and Clinical Excellence; **NHS R&D HTA** – National Health System Health Technology Assessment

## Discussão

As guidelines encontradas da NICE e da EDF recomendam o uso de anti-histamínicos apenas como terapêutica adjuvante na fase aguda da dermatite atópica, nomeadamente na existência de prurido intenso associado, mas não como forma profilática, referindo não haver estudos prospectivos aleatorizados de grande evidência científica que suportem tal indicação (grau SORT A). A guideline do NICE faz no entanto referência à possibilidade de se realizar, nos casos graves e com prurido intenso, uma prova terapêutica durante um mês com controlo clínico de três em três meses (grau SORT B).

A revisão sistemática publicada pela *NHS R&D HTA Programme* do Reino Unido<sup>5</sup>, de grau de evidência 1, apresentou resultados que incluem vinte e um estudos prospectivos aleatorizados realizados entre 1981 e 1999. Apenas cinco destes estudos foram realizados exclusivamente com crianças, e em todos estes os autores identificaram vários vieses de confundimento, nomeadamente: um dos estudos não foi realizado com dupla ocultação, outros apresentavam amostras de reduzidas dimensões e alguns resultados neles avaliados apresentavam-se subjectivos e de metodologia duvidosa. Desta forma a revisão conclui não haver evidência de que a utilização dos anti-histamínicos de forma profilática na dermatite atópica seja benéfica (grau SORT A).

Os RCTs seleccionados avaliaram a eficácia terapêutica da cetirizina e da clorfeniramina, recorrendo a resultados clínicos objectiváveis, ou seja, do tipo *Patient Oriented Evidence That Matters* (POEMs).

O estudo ETAC<sup>TM</sup><sup>6</sup> avaliou o efeito da cetirizina administrada por um período de 18 meses de forma sistémica a um grupo de 817 crianças com dermatite atópica e antecedentes familiares de asma. Foi registado como *end-point* primário o início de aparecimento da asma, e como *end-points* secundários a gravidade clínica da dermatite, nomeadamente a pontuação à escala SCORAD, bem como a necessidade de terapêuticas adjuvantes tópicas e sistémicas para o seu tratamento. Apesar de recorrer à escala SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)<sup>7</sup>, cujo método é validado e orientado para o doente, o estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de utilizar os critérios de manifestação dermatológica como *outcomes* secundários e o facto de incluir uma amostra de crianças até ao 2 anos de idade apenas, ficando assim por esclarecer a eficácia da cetirizina em crianças de idades superiores. Neste estudo foi ainda avaliada a segurança do fármaco, através dos registos de efeitos secundários relatados, parâmetros fisiológicos e da aplicação de questionários para avaliação de desenvolvimento cognitivo e comportamental, pelo que os autores recomendam a sua utilização<sup>8,9</sup> (grau SORT B).

O estudo de Monday et al.<sup>10</sup> avaliou o efeito da clorfeniramina num grupo de 155 crianças, avaliadas durante quatro semanas, e recorrendo a escalas visuais analógicas com cinco critérios de observação como *end-points*. O estudo mostrou ausência de benefício na utilização sistémica da clorfeniramina na prevenção das agudizações, relatando que a necessidade de utilização de agentes tópicos concomitantes (entre eles emolientes, corticoides e antibióticos) não é reduzida. No entanto,

o estudo apresenta uma amostra de menores dimensões e fica limitado quer pelo curto seguimento que apresenta quer pelo método de avaliação utilizado (grau SORT B).

Da evidência encontrada conclui-se que a utilização dos anti-histamínicos orais de forma profilática na dermatite atópica não está recomendada em casos ligeiros e moderados (SORT A). No entanto, em casos graves e com prurido intenso poderá realizar-se uma prova terapêutica durante um mês, havendo evidências que mostram eficácia e segurança com a cetirizina (SORT B).

Mais estudos aleatorizados de grandes dimensões serão necessários para avaliar a utilidade destes fármacos nesta entidade clínica.

## Referências

1. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122: 812–24.
2. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002; 324: 1376–9.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years* [guideline summary]. NICE 2007; No.57
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al, editors. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) [guideline]. *European Dermatology Forum Guidelines* 2011.
5. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H, editors. Systematic review of treatments for atopic eczema. *NHS R&D Health Technology Assessment Programme* 2000; 4: No. 37
6. Diepgen TL, Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: A multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC<sup>TM</sup> trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 278–86.
7. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy* 2011; 66: 1114-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x.
8. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 433-40.
9. Stevenson J, Cornah D, Evrard P, Vanderheyden V, Billard C, Bax M, et al. Long-term evaluation of the impact of the h1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2002; 52: 251-7.
10. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002; 205: 40-5.