

USO DO TACROLIMUS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS GRAVES DA CONJUNTIVA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/07/2024

Henrique Amin Fiorelli

Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras
Rio de Janeiro, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-4363-7661>

Gabriel Amin Fiorelli

Stenio Karlos Alvin Fiorelli

RESUMO: A ceratoconjuntivite atópica (CCA) e a ceratoconjuntivite primaveril (CCP) são doenças alérgicas da conjuntiva e geralmente possuem um curso grave e crônico, necessitando de tratamento associado além da primeira linha para essas patologias, que são os agentes antialérgicos e esteroides, uma vez que os corticosteroides não podem ser usados a longo prazo, devido a reações adversas. O Tacrolimus surge então como uma terapêutica viável para essas patologias. O estudo teve como objetivo fazer uma revisão sobre os benefícios do medicamento Tacrolimus na prática clínica. Foi realizado uma revisão integrativa da literatura onde o corte temporal dos artigos foi de 2007 a 2022, disponíveis nas bases de dados PubMed, BVS e DOAJ. Filtrou-se um

total de 164 artigos que, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram identificados somente 10 estudos relevantes para esta revisão. Após a análise dos artigos, foi encontrado que os pacientes possuíam características em comum, como a medicação Tacrolimus utilizada (variação apenas na dosagem utilizada), alguns sintomas irritativos, como hiperemia, coceira, lacrimejamento, fotofobia e outros, com obtenção de melhora clínica em todos os estudos. Dessa maneira, foi concluído que o Tacrolimus representa uma excelente alternativa terapêutica, obtendo melhora clínica dos sintomas na maioria dos pacientes refratários aos tratamentos convencionais.

PALAVRAS-CHAVE: Tacrolimus; Ceratoconjuntivite alérgica; tratamento

USE OF TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF SEVERE ALLERGIC DISEASES OF THE CONJUNCTIVA: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Atopic keratoconjunctivitis (AKC) and vernal keratoconjunctivitis (VKC) are allergic diseases of the conjunctiva and usually have a severe and chronic course requiring associated treatment beyond the first line for these pathologies that are antiallergic agents and steroids, since

corticosteroids cannot be used in the long term due to adverse reactions. Tacrolimus appears then as a viable therapy for these pathologies. The study aimed to review the drug Tacrolimus in clinical practice. An integrative literature review was carried out where the temporal cut of the articles was from 2007 to 2022, available in the PubMed, VHL and DOAJ databases. A total of 164 articles were filtered, and after applying the inclusion and exclusion criteria, only 10 relevant studies were identified for this review. After analyzing the articles and their samples, it was found that the patients had common characteristics, such as the Tacrolimus medication used (variation only in the dosage used), some irritative symptoms, such as hyperemia, itching, tearing, photophobia and others, with clinical improvement in all studies. Thus, it was concluded that Tacrolimus is an excellent therapeutic alternative, obtaining clinical improvement of symptoms in most patients.

KEYWORDS: Tacrolimus; Allergic Keratoconjunctivitis; Treatment

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas da conjuntiva (DAC) são amplamente divididas em cinco tipos: conjuntivite alérgica sazonal (CAS), conjuntivite alérgica perene (CAP), ceratoconjuntivite atópica (CCA), ceratoconjuntivite primaveril (CCP) e conjuntivite papilar gigante (CPG). CCA e CCP são categorizadas como tipos graves de DAC, pois podem causar ceratopatias, como úlcera em escudo ou placa corneana, levando à morbidade visual em alguns casos. Por isso, métodos de tratamento apropriados foram necessários para evitar declínios na qualidade de vida e visão.¹

A ceratoconjuntivite atópica (CCA), é uma comorbidade presente em 20 a 43% dos indivíduos com dermatite atópica. Possui uma imunohistopatologia complexa com reações de hipersensibilidade tipo I e IV, reações tipo 1 envolvem uma resposta imunológica rápida a alérgenos, enquanto as reações tipo 4 desencadeiam uma resposta inflamatória mais tardia nos tecidos oculares. Ambas contribuem para os sintomas e gravidade da condição. Lesões eczematosas podem ser encontradas nas pálpebras ou em qualquer parte do corpo. Suas complicações incluem ceratite infecciosa, ceratocone, blefarite e catarata. Por ser uma condição crônica e grave requer tratamento imediato e eficaz para prevenir a perda permanente da visão.²

A ceratoconjuntivite primaveril (CCP) afeta predominantemente o sexo masculino, principalmente crianças e adolescentes jovens de 11 a 13 anos. Embora a maioria dos tipos de conjuntivite alérgica não afete a visão, o CCP se distingue, pois os danos à córnea causados pela condição podem resultar em perda de visão. Assim como a CCA, as reações de hipersensibilidade do tipo I e IV contribuem para a patogênese da CCP, quando a ativação de linfócitos Th2 associada à alta infiltração eosinofílica explicam a fisiopatologia da doença.^{2,3} Os sintomas incluem coceira ocular, vermelhidão, inchaço e corrimento. A coceira pode ser bastante grave e até mesmo incapacitante. Os pacientes geralmente apresentam fotofobia, a qual muitas vezes se apresenta grave. O sinal mais característico

são as papilas gigantes na conjuntiva tarsal superior, e esses inchaços “semelhantes a paralelepípedos” podem ter vários milímetros de diâmetro.⁴

A aparência tanto da CCA quanto da CCP podem se mostrar usualmente semelhante. Ambas podem estar associadas a papilas gigantes e pontos de Trantas. Na verdade, provavelmente há alguma sobreposição entre essas duas condições. O CCP, no entanto, desaparece aos 20 anos, enquanto o CCA pode persistir ao longo da vida.⁴

Agentes antialérgicos tópicos e esteroides são os tratamentos de primeira linha para conjuntivite alérgica grave, como a ceratoconjuntivite atópica (CCA) e a ceratoconjuntivite primaveril (CCP). No entanto, essas doenças possuem um curso crônico e grave, o que em muitos casos requer um tratamento de longo prazo. Neste ponto, entretanto, depara-se com a questão de que os esteroides não são indicados ao uso de longo prazo, devido a reações adversas significativas como aumento da pressão intraocular (especialmente em crianças menores de 10 anos, quando é alta a prevalência de CCP nessa idade) e infecção. Por existir poucas opções de tratamento além dos esteroides, e esses serem limitados a um uso curto, o Tacrolimus surge como uma opção viável.^{5,6}

O Tacrolimus é um macrolídeo derivado do *Streptomyces tsukubaensis* e possui ação imunossupressora, assim como a Ciclosporina.^{7,8} Ele se liga à uma família de proteínas denominada FK506 (proteínas de ligação) nos linfócitos T e inibe a atividade da calcineurina. A inibição da calcineurina suprime a desfosforilação do fator nuclear das células T ativadas e sua transferência para o núcleo, o que suprime a formação de citocinas T-helper (Th1) (impedindo também a produção de interleucina IL-2 e interferon γ) e citocinas Th2 (impedindo a produção de IL-4 e IL-5).⁷ O tacrolimus também inibe a liberação de histamina dos mastócitos, o que parece aliviar os sintomas alérgicos. E toda esta ação do Tacrolimus desencadeará uma cascata de reações anti-inflamatórias. A pomada de tacrolimus é amplamente utilizada para o tratamento de dermatite atópica.

O Tacrolimus tópico (concentração variando de 0,02 a 0,1%) tem sido usado para tratar conjuntivite papilar gigante, ceratoconjuntivite atópica (CCA), ceratoconjuntivite primaveril (CCP), com bons resultados.⁹

Com base nestes achados, esta revisão de literatura tem como objetivo analisar dados de estudos sobre o uso e conseqüente benefícios clínicos do Tacrolimus nas doenças alérgicas graves da conjuntiva.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propôs a um compilado de artigos científicos em uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e de caráter descritivo, por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “tacrolimus”, “treatment” e “atopic keratoconjunctivitis” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: definição do tema; determinação dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; análise das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Nas plataformas BVS e PubMed, foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos controlados, estudos clínicos e o recorte temporal de publicação de 2007 a 2022, devido à escassa fonte de artigo científicos envolvendo a temática específica. Na plataforma DOAJ, foram utilizados apenas os descritores para a pesquisa e foram incluídos os ensaios clínicos controlados e estudos clínicos que estavam de acordo com a temática proposta. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura, resumos, relatos de caso e meta-análise, artigos escritos em outro idioma diferente do inglês e do português. Todos os artigos que constaram em duplicata, ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre o uso do Tacrolimus em conjuntivites alérgicas graves.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram, elencados 164 artigos. Encontrou-se 51 artigos na base de dados PubMed, 107 artigos na BVS e 6 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 2 artigos na base de dados PubMed, 6 artigos na BVS e 2 artigos no DOAJ, totalizando para análise completa 10 artigos, conforme apresentado na Figura 1.

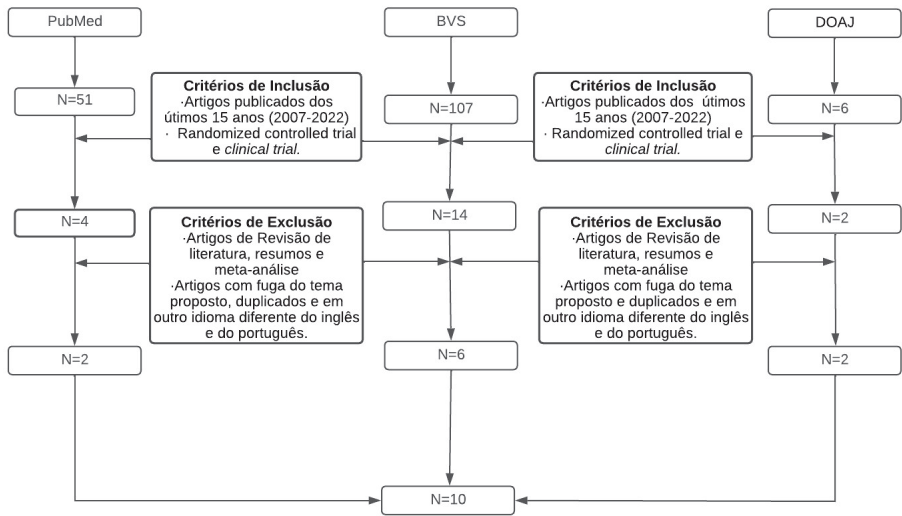


Figura 1: Fluxograma da escolha dos artigos.

Fonte: Autores (2022)

Os 10 artigos selecionados foram avaliados e, a partir desta etapa, foi desenvolvida uma tabela comparativa, constituída por autor/ano de publicação, amostra (n° participantes), substância utilizada, sintomas apresentados e se houve benefício clínico observado no estudo, como apresentado no **Quadro 1**.

| Autor/Ano | Amostra (N) | Substâncias utilizadas | Sintomas apresentados | Benefício clínico |
|--------------------------|-------------|--|---|-------------------|
| Hirota A, et al. (2022) | 36 | Tacrolimus 0,1% | Papilas, inchaço, distúrbio epitelial córnea. | Obteve melhora |
| Yazu H, et al. (2021) | 135 | Tacrolimus 0,1% | --- | Obteve melhora |
| Yazu H, et al. (2019) | 30 | Tacrolimus 0,1% | Hiperemia, inchaço, folículos, papilas gigantes. | Obteve melhora |
| Muller EG, et al. (2017) | 16 | Tacrolimus 0,03% | Coceira, sensação de corpo estranho, fotofobia, lacrimejamento. | Obteve melhora |
| Zanjani H, et al. (2017) | 40 | Tacrolimus 0,005% IFN alpha 2b 3.000.000 UI/ml | Coceira, fotofobia, sensação de corpo estranho, secreção de muco. | Obteve melhora |
| Kumari R, et al. (2017) | 46 | Tacrolimus 0,03% Ciclosporina 0,05% | Coceira, lacrimejamento, fotofobia, corrimento, sensação de corpo estranho. | Obteve melhora |
| Barot RK, et al. (2016) | 36 | Tacrolimus 0,1% | Hiperemia, edema, folículos, papilas gigantes. | Obteve melhora |
| Muller GG, et al. (2014) | 21 | Tacrolimus 0,03% | Coceira, lacrimejamento, sensação de corpo estranho, fotofobia, descarga. | Obteve melhora |
| Ebihara N, et al. (2012) | 52 | Tacrolimus 0,1% | Hiperemia, edema, folículos, papilas. | Obteve melhora |
| Ohashi Y, et al. (2010) | 56 | Tacrolimus 0,1% | Hiperemia, edema, folículos, papilas gigantes. | Obteve melhora |

Quadro 1: Tabela comparativa do uso de Trocolimus em 10 (dez) estudos, com diferentes concentrações e análise de sintomas e benefícios.

Fonte: Autores (2022)

Desses 10 artigos selecionados observamos um N (amostra) muito variável dependendo do estudo, havendo desde estudos com 135 participantes a estudos com 16 participantes. A substância utilizada em todos os estudos foi o Tacrolimus, em concentrações que variaram de 0,1% a 0,005%. Dois estudos compararam o Tacrolimus com outras medicações, tendo sido um com Ciclosporina e o outro com IFN alpha 2b. Em relação aos sintomas apresentados, na maioria dos estudos eles relataram queixas semelhantes, como hiperemia, inchaço, papilas e fotofobia. A partir desses sintomas eles usavam uma pontuação para classificar e comparar se houve ou não melhora desses sintomas. Como observado no quadro, todos os estudos analisados observaram melhora clínica do paciente após utilização do Tacrolimus.

DISCUSSÃO

Existem quadros mais graves de alergia ocular associados ao acometimento da córnea, que são a Ceratoconjuntivite atópica (CCA) e a Ceratoconjuntivite primaveril (CCP). O que acontece nesses casos é uma coceira bem mais intensa, com fotofobia importante, podendo evoluir para lesões mais significativas de córnea, com ulcerações e comprometimento da visão.¹³ Foi observado que a ceratoconjuntivite atópica (CCA) acontece mais comumente em pacientes adultos, estando associada a quadros de alergia cutânea (dermatite atópica). Já a ceratoconjuntivite primaveril (CCP) costuma acometer crianças, estando associada à piora na época da primavera e pode estar associada a outros quadros de alergia, como rinite e asma. Ambos são também os tipos de alergia ocular mais difíceis de tratar com as terapias convencionais, representando um desafio terapêutico para o profissional da saúde.¹⁰

Alguns estudos analisados mostraram que diminuir a dose de esteróides pode prevenir vários efeitos adversos como glaucoma, catarata e infecção.¹² A pressão intraocular (PIO) elevada foi observada nos olhos de sete pacientes. No entanto, cinco deles foram tratados com terapia combinada de esteroides, que foi o uso de betametasona 0,1% ou fluorometalona 0,1%.¹²

A população de pacientes estudada apresentou sintomas clínicos irritativos graves e refratários as terapias convencionais. Os sintomas mais comuns observados, dentre todos os estudos, foram fotofobia, edema, coceira, papilas gigantes e hiperemia.^{17,18} Por meio dos Scores observados, antes e depois do tratamento, foi possível ver melhora clínica desses sintomas em todos os estudos, variando apenas em relação ao tempo e à dosagem utilizada.^{14,19}

Um dos estudos comparou o uso do Tacrolimus com a Ciclosporina (Kumari R, et al; 2017), tendo sido relatado sensação de queimação bastante incômoda e dor ocular na aplicação da Ciclosporina, enquanto queimação transitória foi relatada com (Tacrolimus)¹⁵. Em relação à potência do efeito da medicação, houve discordância entre dois estudos (Barot RK, et al. (2016) x Kumari R, et al.(2017)), onde um fala que as duas drogas (Tacrolimus e Ciclosporina) tem potencial semelhante no tratamento da ceratoconjuntivite primaveril (CCP) e outro que o Tacrolimus possui potência de até 100x maior que a Ciclosporina na inibição da calcineurina.¹⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças alérgicas graves da conjuntiva possuem manifestações variáveis e muitas vezes refratárias, com isso podem ser necessárias novas possibilidades terapêuticas. A partir desse estudo podemos concluir que o Tacrolimus é efetivo no tratamento tanto da ceratoconjuntivite atópica (CCA) quanto da ceratoconjuntivite primaveril (CCP), sendo possível identificar remissão parcial e até total devido a seu mecanismo de ação na inibição da calcineurina.

REFERÊNCIAS

1. Yazu H, Fukagawa K, Shimizu E, Sato Y, Fujishima H. Long-term outcomes of 0.1% tacrolimus eye drops in eyes with severe allergic conjunctival diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021 Feb ;17(1):1-9
2. Roy N, Levanon S, Asbell PA. Potential Biomarkers for Allergic Conjunctival Diseases. *Eye Contact Lens*. 2020 Mar ;46(2):109-21.
3. Addis H, Jeng BH. Vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol*. 2018 Jan 11;12:119-23.
4. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013 Mar 14;39(18):160-70.
5. Ebihara N, Ohashi Y, Fujishima H, Fukushima A, Nakagawa Y, Namba K, et al. Blood Level of Tacrolimus in Patients with Severe Allergic Conjunctivitis Treated by 0.1% Tacrolimus Ophthalmic Suspension. *Allergol Int*. 2012 Jun ;61(2):275-82.
6. Erdinest N, Ben-Eli H, Solomon A. Topical tacrolimus for allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct ;19(5):535-43.
7. Liendo VL, Vola ME, Barreiro TP, Wakamatsu TH, Gomes JA, dos Santos MS. Tacrolimus tópico para o tratamento da ceratoconjuntivite alérgica severa em crianças. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2017 Jul ;80(4):211-4.
8. Garcia SC, Lopes L, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2004 Dec ;40(6):393-401.
9. Al-Amri AM, Mirza AG, Al-Hakami AM. Tacrolimus Ointment for Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016 Jan ;23(1):135-8.
10. Hirota A, Shogi J, Inada N, Shiraki Y, Yamagami S. Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Prolonged Treatment of Vernal and Atopic Keratoconjunctivitis Using Topical Tacrolimus. *Lippincott Williams & Wilkins Open Access*. 2022 Jan ;41(1):23-30.
11. Yazu H, Fukagawa K, Shimizu E, Sato Y, Fujishima H. Long-term outcomes of 0.1% tacrolimus eye drops in eyes with severe allergic conjunctival diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021 Feb ;17(1):1-9

12. Yazu H, Shimizu E, Aketa N, Drogu M, Okada N, Fukagawa K, et al. The efficacy of 0.1% tacrolimus ophthalmic suspension in the treatment of severe atopic keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* . 2019 Apr ;122(4):387-92.
13. Müller EG, dos Santos MS, Freitas D, Gomes JA, Belfort Jr. R. Tacrolimus eye drops as monotherapy for vernal keratoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Arq Bras Oftalmol*. 2017 Jun ;80(3):154-58.
14. Zanjani H, Aminifard MN, Ghafourian A, Pourazizi M, Maleki A, Arish M, et al. Comparative Evaluation of Tacrolimus Versus Interferon Alpha-2b Eye Drops in the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis: A Randomized, Double-Masked Study. *Cornea*. 2017 Jun ;36(6):675-78.
15. Kumari R, Saha BC, Sinha BP, Mohan N. Tacrolimus versus Cyclosporine- Comparative Evaluation as First line drug in Vernal keratoconjunctivitis. *Nepal J Ophthalmol*. 2017 Jul ;9(18):128-135.
16. Barot RK, Shitole SC, Bhagat N, Patil D, Sawant P, Patil K. Therapeutic effect of 0.1% Tacrolimus Eye Ointment in Allergic Ocular Diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Jun ;10(6):5-9.
17. Müller GG, José NK, de Castro RS. Topical tacrolimus 0.03% as sole therapy in vernal keratoconjunctivitis: a randomized double-masked study. *Eye Contact Lens*. 2014 Mar ;40(2):79-83.
18. Ebihara N, Ohashi Y, Fujishima H, Fukushima A, Nakagawa Y, Namba K, et al. Blood Level of Tacrolimus in Patients with Severe Allergic Conjunctivitis Treated by 0.1% Tacrolimus Ophthalmic Suspension. *Allergol Int*. 2012 Jun ;61(2):275-82.
19. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Apr ;26(2):165-74.