

Identificação de diferentes padrões de resposta ao omalizumab em doentes com urticária crónica espontânea

Identification of different response patterns to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria

Data de receção / Received in: 24/07/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/12/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (2): 109-119

João Marcelino¹, Célia Costa¹, Pedro Aguiar², Manuel Pereira-Barbosa^{1,3}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

² Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa

³ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução: O omalizumab está aprovado no tratamento da urticária crónica espontânea (UCE) grave, resistente à terapêutica quádrupla com anti-histamínicos H₁ não sedativos (nsAH). No entanto, existem poucos dados que permitam prever a resposta dos doentes com UCE ao omalizumab. O objetivo deste trabalho é procurar identificar preditores/padrões de resposta de doentes com UCE submetidos a omalizumab. **Métodos:** Estudo retrospectivo (de 2006 a 2015) de doentes com UCE, tratados com omalizumab por um período superior a 6 meses. Realizaram-se estatísticas descritivas e análise estatística com qui-quadrado, *odds ratio*, modelos lineares generalizados. **Resultados:** Vinte e três doentes com UCE (3 do género masculino) foram incluídos no estudo. Antes de iniciarem tratamento com omalizumab, todos estavam medicados com dose quádrupla de nsAH, montelucaste e corticoterapia sistémica, e 15 faziam ainda anti-histamínicos H₂. Oito doentes tinham tentado tratamento prévio com imunoglobulina G endovenosa, ciclosporina e azatioprina, sem eficácia. O uso de modelos lineares generalizados mostra que por cada administração de omalizumab observou-se uma redução do UAS (*urticaria activity score*) de 16% ($p < 0,001$) e do UAS 7 (*urticaria activity score 7*) de 20% ($p < 0,001$); as mulheres apresentaram uma redução do UAS de 15% ($p < 0,001$) e UAS7 de 17% ($p < 0,001$), comparativamente com os homens, que têm uma redução do UAS de 2% ($p = 0,067$) e UAS7 de 8% ($p < 0,067$). Doentes com

uma IgE total sérica basal superior a 500kU/L apresentaram uma redução, por administração de omalizumab, do UAS de 28 % ($p < 0,001$) e do UAS7 de 41 % ($p < 0,001$), comparativamente a doentes com IgE total inferior a 100kU/L, que apresentaram uma redução do UAS de 12 % ($p < 0,001$) e do UAS7 de 20 % ($p < 0,001$). **Conclusões:** A resposta ao omalizumab parece ser mais rápida em doentes com valores de IgE total sérica basal mais elevada e no género feminino. A ausência de resposta a terapêuticas imunomoduladoras prévias não foi preditora de não resposta ao omalizumab.

Palavras-chave: Omalizumab, anti-IgE, urticária crónica espontânea, UAS, IgE total.

ABSTRACT

Introduction: Omalizumab is approved for severe chronic spontaneous urticaria (CSU), non-responsive to non-sedating H1-antihistamines. However, there is little data to predict patients' response to omalizumab. We aim to identify possible predictors of response to omalizumab in CSU patients. **Methods:** Retrospective chart-review study (2006-2015), of CSU adults treated with omalizumab for 6 or more months. Statistical analyses: descriptive statistics, chi-square, odds ratio analysis and generalized linear models. **Results:** Twenty-three patients (3 men) were included. Prior to omalizumab, all were medicated with montelukast, quadruple daily dose of non-sedating H1-antihistamine and systemic oral corticosteroids; additionally, 15 were on H₂-antihistamines. IVIg, cyclosporine and azathioprine had previously been tried in 8 patients with no efficacy. Using generalized linear models, patients showed a reduction, per omalizumab administration, of 16% ($p < 0.001$) of the UAS (urticaria activity score) score and 20% ($p < 0.001$) of the UAS7 (urticaria activity score 7). Women had a reduction, per omalizumab administration, of the UAS (15%, $p < 0.001$) and UAS7 (17%, $p < 0.001$); compared to men's UAS (2%, $p = 0.067$) and UAS7 (8%, $p = 0.067$) score's. Patients with baseline total serum IgE > 500kU/L had a reduction, per omalizumab administration, of the UAS (28%, $p < 0.001$) and UAS7 (41%, $p < 0.001$) scores; compared to IgE < 100kU/L patients who had a reduction of the UAS (12%, $p < 0.001$) and UAS7 (20%, $p < 0.001$) scores. **Conclusions:** Response to omalizumab seems to be faster in patients with higher baseline total serum IgE and in women. A lack of response to immune-modulating therapies prior to omalizumab does not predict a lack of response to omalizumab.

Keywords: Omalizumab, anti-IgE, chronic spontaneous urticaria, UAS, total IgE.

INTRODUÇÃO

A urticária crónica é uma doença cutânea debilitante, caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas (maculo-pápulas eritematosas pruriginosas) e/ou angioedema durante um período superior a seis semanas^{1,2,3,4}. A urticária crónica subdivide-se em espontânea, quando as lesões surgem sem identificação de qualquer fator externo desencadeante, e

indutível, quando se identifica um fator externo (físico ou não) desencadeante^{2,3,5}.

A prevalência da urticária crónica espontânea (UCE) varia entre 0,5 e 1 % da população num dado momento^{1,2}. A UCE tem um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente nas atividades de vida diária e de lazer, no sono, no estado mental, na interação social, na autoperceção e na autoestima. Alguns estudos sugerem que este impacto é igual ou superior ao

da dermatite atópica, da psoríase e da doença coronária grave a aguardar cirurgia de *bypass*^{1,3,6}. Desta forma, é possível perceber que na urticária (como noutras doenças cutâneas) há um extenso impacto no bem-estar psicológico, funcionamento social e atividades diárias dos doentes. Assim, a qualidade de vida tornou-se um *endpoint* importante, uma vez que muitas doenças cutâneas são crónicas e o seu peso se associa mais na vivência com a doença do que falecimento por ela. Vários instrumentos dermatológicos específicos têm sido descritos para avaliar este impacto. Entre eles, o Dermatology Life Quality Index (DLQI) foi o primeiro a ser desenvolvido e é um dos mais usados internacionalmente³¹.

As recomendações atuais da EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO, publicadas em 2014, sobre a abordagem da urticária crónica, estabelecem como objetivo terapêutico, a resolução completa dos sintomas². A primeira linha de tratamento inclui os anti-histamínicos H₁ não sedativos (nsAH), cuja dose pode ser aumentada até uma dose diária quádrupla (segunda linha terapêutica), tendo sido retirados os anti-histamínicos H₂ do algoritmo terapêutico^{2,3,5}. No entanto, menos de 50% dos doentes responde à dose aprovada em RCM de nsAH 1x/dia e cerca de 1/4 a 1/3 dos doentes permanece sintomático após a subida para a dose diária quádrupla^{1,4,7-10}. Nestas recomendações, surgem como terceira linha terapêutica três fármacos em paralelo: montelucaste, ciclosporina e omalizumab.

O omalizumab está aprovado no tratamento da UCE grave resistente aos nsAH desde 2014^{2,4}. O omalizumab é um anticorpo IgG anti-IgE monoclonal humanizado recombinante que se liga à porção Fc da IgE livre e sequestra a IgE livre^{4,7,8,11}.

Estudos realizados na asma alérgica grave (baseados nos dados do estudo INNOVATE) mostraram que, para doentes com asma com valores iniciais de IgE total sérica mais baixos (IgE <75 IU/mL), havia um menor benefício do efeito do tratamento do que em doentes com valores de IgE mais elevados^{12,13}. Outros estudos têm sugerido que, na asma alérgica grave, fatores

associados a asma mais grave (história de tratamento de emergência, FEV₁ reduzido e medicação com doses altas de corticoide inalado) eram preditores de uma maior resposta relativa à terapêutica *add-on* do omalizumab¹⁴⁻¹⁶. No entanto, no caso da UCE há poucos dados sobre fatores prognósticos de resposta à terapêutica com omalizumab. Apenas muito recentemente, um estudo de Deza e colegas mostrou que doentes com UCE respondedores ao omalizumab tinham maiores valores de IgE total sérica basal e basófilos com maior expressão basal do recetor FcεRI, que doentes com UCE não respondedores¹⁷.

Neste estudo, procuramos identificar possíveis preditores ou padrões de resposta de doentes com UCE tratados com omalizumab num serviço de imunologia. Avaliou-se também a eficácia e perfil de segurança do omalizumab na UCE e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo de junho de 2006 a julho de 2015 dos doentes adultos com urticária crónica espontânea tratados com omalizumab durante pelo menos 6 meses num serviço de imunologia.

Os doentes foram caracterizados de acordo com dados demográficos e clínicos, nomeadamente idade, género, presença de comorbilidades atópicas, idade de início da urticária crónica, duração da urticária crónica, idade de início do omalizumab, terapêuticas prévias e atuais, dose inicial de omalizumab, IgE total sérica inicial e resultado de exames complementares efetuados, incluindo teste do soro autólogo (TSA).

Antes da recomendação internacional da dose de 300mg a cada 4 semanas, cinco doentes iniciaram omalizumab com uma dose diferente, calculada com base nas tabelas da asma.

Como o questionário CU-QoL (*chronic urticaria quality of life questionnaire*) não está ainda validado na língua

portuguesa, os autores utilizaram o questionário dermatológico (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) validado em língua portuguesa para avaliar o impacto da urticária na qualidade de vida dos doentes incluídos no estudo. De acordo com os valores de DLQI, pode-se definir o impacto na qualidade de vida em vários graus: 0 – 1: Não afeta a qualidade de vida; 2 – 5: Impacto ligeiro; 6 – 10: Moderado; 11 – 20: Elevado; 21 – 30: Extremamente elevado^{32,33}.

A resposta clínica dos doentes ao tratamento com omalizumab foi avaliada usando questionários validados para a língua portuguesa: score de atividade da urticária (UAS e UAS7) antes e ao longo do tratamento com omalizumab e DLQI pré-início de omalizumab e reavaliação entre os 6 e 12 meses após início.

Os doentes iniciaram omalizumab associado à terapêutica prévia. Quando o controlo da urticária era conseguido (definido como UAS7≤6 na altura da administração do omalizumab), realizava-se uma diminuição da terapêutica pela seguinte ordem: corticoterapia oral, anti-histamínicos H₂ (se estiver a fazer), antagonistas dos recetores dos leucotrienos (exceto aqueles que os tomavam para controlo das comorbilidades atópicas), nsAH (4 comprimidos/dia → 3 comprimidos/dia → 2 comprimidos/dia → 1 comprimido/dia → em SOS para exacerbações pontuais ligeiras).

Os doentes foram caracterizados, em julho de 2015, de acordo com a sua resposta ao omalizumab (classificação adaptada de Har e colegas, referência 18) em: 1) Respondedores completos, que necessitavam apenas de nsAH em esquema SOS além do omalizumab para manterem UAS7≤6 (incluíam também doentes a fazer montelucaste para controlo de comorbilidades atópicas); 2) Respondedores parciais, que necessitavam de medicação diária além do omalizumab para manterem um UAS7≤6, mas que tinham tido melhoria clínica evidente após início do omalizumab; 3) Não respondedores, que incluía os doentes que haviam iniciado omalizumab e que não tinham tido qualquer melhoria após pelo menos 6 meses de terapêutica.

Os respondedores completos foram subsequentemente categorizados de acordo com a sua resposta à tentativa de descontinuação do omalizumab: 1) Não dependentes, que incluía os doentes que após suspensão do omalizumab mantinham controlo da urticária apenas com nsAH em esquema SOS; 2) Dependentes que incluía os doentes que tinham exacerbações/reinício de lesões de urticária quando se tentava espaçar administrações do omalizumab ou se tentava a sua suspensão.

A descontinuação do omalizumab foi realizada da seguinte forma: se o doente apresentasse um UAS7≤6 em 2 administrações consecutivas do omalizumab e se encontrasse apenas sob nsAH em esquema SOS (incluía também doentes a fazer montelucaste para controlo de comorbilidades atópicas), as administrações do omalizumab eram espaçadas de forma sequencial em: de 4/4 semanas → para 5/5 semanas → para 6/6 semanas → para 8/8 semanas. Após 2 administrações consecutivas de 8/8 semanas, se o doente mantivesse controlo, era tentada a suspensão do omalizumab.

As reações adversas foram monitorizadas após cada administração do omalizumab e divididas em reações imediatas (vigilância em Hospital de Dia durante 150 minutos após as 3 primeiras administrações e 60 minutos após as subsequentes) e reações tardias (por revisão dos diários da urticária dos doentes).

Foram realizadas estatísticas descritivas e análise estatística dos dados usando *software* SPSS versão 22.0 (IBM Corporation, New York, USA): teste qui-quadrado, *odds ratio*, modelos lineares generalizados assumindo uma distribuição gama com função de ligação logarítmica e uma estrutura de correlação dentro do doente do tipo AR(1) para avaliação da evolução dos scores de atividade da urticária. Um valor $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Foi obtido para este estudo o consentimento da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (Ref. 628/15, Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa).

RESULTADOS

Caraterização da população

Neste estudo, foram incluídos 23 doentes (20 mulheres e 3 homens) com UCE. Os dados encontram-se resumidos nos Quadros 1 e 2.

A maioria (12 doentes, 52%) dos doentes apresentava comorbilidades atópicas, nomeadamente 10 com rinite, 4 com asma, 3 com hipersensibilidade medicamentosa e 2 com alergia alimentar.

Em todos os doentes foram pesquisados anticorpos anti-tiroideus, sendo positivos em 7 doentes (30%). Dos 7, apenas 1 apresentava alteração dos valores séricos das hormonas tiroideias (hipotiroidismo) em contexto de uma tiroidite de Hashimoto. Os restantes mantinham-se eutiroideus e assintomáticos, apesar da presença dos autoanticorpos.

O teste do soro autólogo (TSA) foi realizado em 15 doentes e positivo em 9. Os restantes não conseguiram parar terapêutica anti-histamínica tempo suficiente para realizar o teste.

Antes de iniciarem omalizumab, todos os doentes (100%) encontravam-se medicados com montelucaste, nsAH dose diária quádrupla e corticoterapia sistémica oral e 15 doentes (65%) encontravam-se também medicados com anti-histamínicos H₂. Outras terapêuticas

imunomoduladoras tentadas previamente para controlo da urticária, sem eficácia, foram: imunoglobulina IgG endovenosa em 4 doentes, ciclosporina em 3 doentes e azatioprina em 1 doente.

À data final do estudo, nenhum doente se encontrava a fazer corticoterapia oral. Treze (57%) doentes faziam nsAH em esquema de SOS e 10 (43%) faziam nsAH 1 a 2x/dia. Três (15%) doentes mantêm montelucaste, mas por comorbilidades atópicas.

À data final do estudo, 16 doentes encontravam-se a fazer omalizumab (duração média do tratamento: 30±23 meses) e 7 tinham suspenso omalizumab por controlo da urticária. Dos 16 doentes, 12 encontravam-se em fase de diminuição terapêutica e foram classificados como respondedores parciais. Quatro são respondedores completos dependentes de omalizumab. Sete (30%) pararam omalizumab, são respondedores completos não dependentes do omalizumab e a duração do tratamento foi, em média, de 30±18 meses.

Todos os doentes que tiveram de reiniciar omalizumab após suspensão, ou voltar a encurtar o intervalo entre administrações, não tiveram nenhuma diminuição da resposta ao omalizumab. Não houve não respondedores na nossa população.

Durante os 72 meses de tratamento com omalizumab não se verificaram reações adversas sistémicas.

Quadro 1. Características dos doentes com UCE

Características	M±DP	M (Min, Max, IQR)
Idade de início da urticária (anos)	38±14,7	38 (15, 77, 12)
Idade de início do omalizumab (anos)	43,3±13,3	43 (23, 80, 11)
Tempo entre início da urticária e do omalizumab (anos)	5,2±5,7	4 (3, 28, 6)
Duração do tratamento com omalizumab (meses)	29,7±20,9	30 (5, 71, 38)
IgE total sérica (kU/L)	260±446	106 (3,5, 1840, 243)
Número de administrações de omalizumab até atingir UAS=0	4,7±3,6	2,0 (1, 23, 3)
DLQI inicial	18,2±6	19 (6, 28, 8)
DLQI final	0,7±1,4	0,0 (0, 6, 1)

M±DP = média ± desvio-padrão; M (Min, Max, IQR) = mediana (mínimo, máximo, intervalo interquartil); DLQI= Dermatology Life Quality Index

Quadro 2. Características dos doentes com UCE

Doente n.º	Sexo	Idade início urticária (anos)	Idade início omalizumab (anos)	Duração de tratamento omalizumab em doentes que já pararam omalizumab (meses)	Duração de tratamento omalizumab a 31/07/15 (meses)	Comorbilidades atópicas	Medicação prévia	Dose inicial omalizumab	IgE total sérica (kU/L)	TSA	AAT
1	F	26	33	49			4nsAH, LTRA, CS, IgIV	300mg 2/2s	241	(+)	(-)
2	F	15	43	38		R	4nsAH, LTRA, CS	150mg 4/4s	7,4	(+)	(-)
3	F	29	33		12	HM	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	106	(-)	(-)
4	F	21	23		6	R	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	115	Nd	(-)
5	F	35	43		37		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	124	Nd	(-)
6	F	72	73		16		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	Nd	Nd	(+)
7	F	40	49		64		4nsAH, H2AH, LTRA, CS, Cp, IgIV	300mg 4/4s	30	(+)	(+)
8	F	55	59		44		4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	263	Nd	(-)
9	F	39	40		9	R,AA	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	979	(-)	(-)
10	F	23	24	9			4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	35,1	Nd	(-)
11	F	30	38		36	R,A, HM	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	1840	Nd	(-)
12	F	43	44	48		R,A	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	225mg 2/2s	11	(+)	(-)
13	F	23	30		72	R,A	4nsAH, H2AH, LTRA, CS, Cp, Az, IgIV	150mg 2/2s	579	(+)	(-)
14	F	47	48		8		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	8,7	Nd	(+)
15	M	39	46		15		4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	51	(-)	(-)
16	F	40	47		15	HM	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	489	Nd	(-)
17	F	36	38		30	R	4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	Nd	(-)	(-)
18	F	37	38	36		R	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	5,1	(-)	(+)
19	F	77	80	6	6	R,A	4nsAH, LTRA, CS	300mg 4/4s	Nd	(-)	(+)
20	M	38	46	6			4nsAH, H2AH, LTRA, CS	300mg 4/4s	3,5	(+)	(+)
21	F	30	36		48		4nsAH, H2AH, LTRA, CS, IgIV	300mg 4/4s	105	(+)	(-)
22	M	39	40	26		R,AA	4nsAH, H2AH, LTRA, CS, Cp	300mg 4/4s	172	(+)	(-)
23	F	41	46		66		4nsAH, H2AH, LTRA, CS, IgIV	225mg 4/4s	27	(+)	(+)

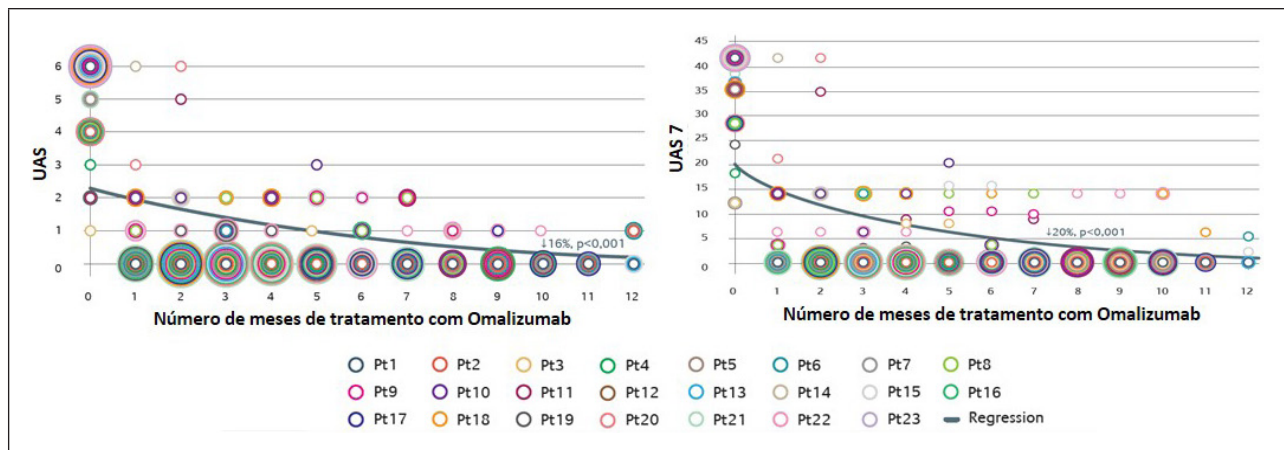
M – Masculino; F – Feminino; R – Rinite; A – Asma; AA – Alergia alimentar; HM – Hipersensibilidade medicamentosa; LTRA – Antagonista dos recetores dos leucotrienos; 4nsAH – Dose quádrupla diária de anti-histamínicos H1 não sedativos; H2AH – anti-histamínicos H2; CS – Corticosteroides sistémicos; IGIV – Imunoglobulina IgG intravenosa; Cp – Ciclosporina; Az – Azatioprina; TSA – Teste do soro autólogo; AAT – Anticorpos antitiroideus; (+) – positivo; (-) – negativo; Nd – Não disponível

Análise estatística

A atividade da urticária foi determinada através do cálculo dos scores UAS e UAS7 durante os primeiros 12 meses de terapêutica e a sua evolução avaliada usando modelos lineares generalizados (Figuras 1 a 3). Os modelos lineares generalizados permitem avaliar simultaneamente os efeitos de múltiplas variáveis e são uma expansão da simples regressão linear ao permitir que as variáveis de resposta tenham uma distribuição diferente de uma distribuição normal.

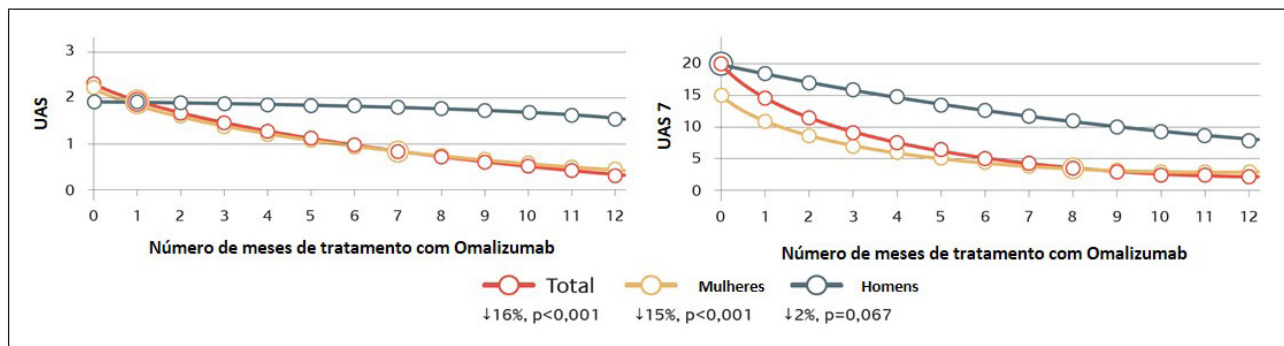
Neste trabalho, o modelo mostra como os scores dos doentes respondem, em média, às administrações mensais

de omalizumab durante o primeiro ano de terapêutica. Considerando o UAS, os doentes mostram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 16% ($p < 0,001$) relativamente ao valor do mês anterior. Quando os resultados foram avaliados de acordo com o género dos doentes, as mulheres apresentaram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 15% ($p < 0,001$) e os homens de 2% ($p = 0,067$). Quando os resultados foram avaliados de acordo com o valor de IgE total sérica basal dos doentes (considerando-se 3 intervalos: $< 100\text{kU/L}$, $100\text{-}500\text{kU/L}$ e $> 500\text{kU/L}$), os doentes apresentaram uma redução do score por administração



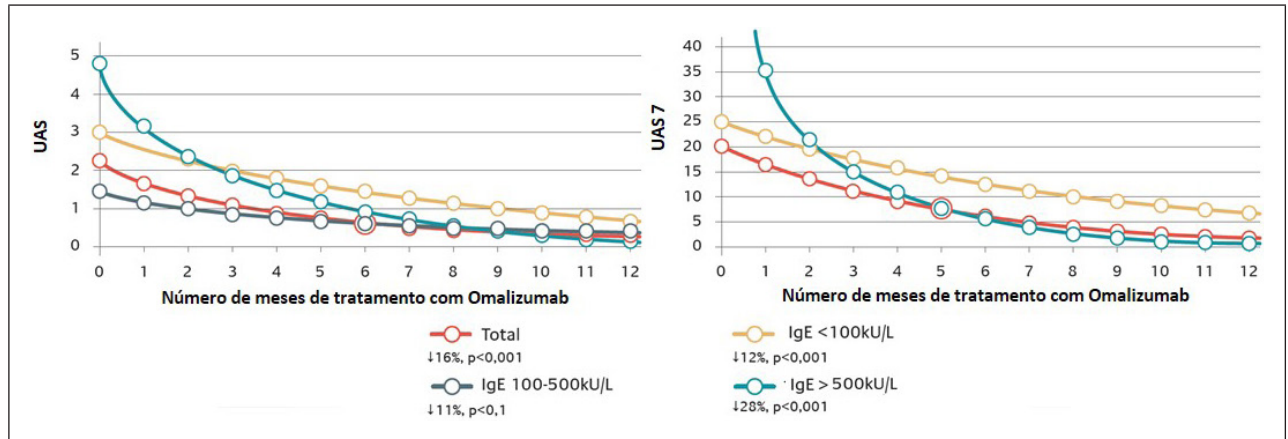
A análise estatística da progressão dos scores UAS e UAS7 foi realizada usando modelos de regressão linear generalizados. Pt = Doente, Regression = modelo de regressão linear generalizado.

Figura 1. Progressão do score UAS e UAS7 nos doentes com UCE



A análise estatística da progressão dos scores UAS e UAS7 foi realizada usando modelos de regressão linear generalizados. Pt = Doente, Regression = modelo de regressão linear generalizado.

Figura 2. Progressão do score UAS e UAS7 de acordo com o género



A análise estatística da progressão dos scores UAS e UAS7 foi realizada usando modelos de regressão linear generalizados. Pt=Doente, Regression=modelo de regressão linear generalizado.

Figura 3. Progressão do score UAS e UAS7 de acordo com a IgE sérica total

mensal de omalizumab de 12 % ($p < 0,001$) se $IgE < 100kU/L$, de 11 % ($p < 0,1$) se IgE entre $100-500kU/L$ e 28 % ($p < 0,001$) se $IgE > 500kU/L$.

Considerando o UAS7, os doentes mostraram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 20 % ($p < 0,001$). Quando os resultados foram avaliados de acordo com o género dos doentes, as mulheres apresentaram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 17 % ($p < 0,001$) e os homens de 8 % ($p = 0,067$). Quando os resultados foram avaliados de acordo com o valor de IgE total sérica basal, os doentes apresentaram uma redução do score por administração mensal de omalizumab de 20 % ($p < 0,001$) se tinham IgE total $< 100kU/L$ e de 41 % ($p < 0,001$) se IgE total $> 500kU/L$. Para o UAS7 dos doentes com IgE entre $100-500kU/L$, a existência de alguns registos incompletos impossibilitou a determinação do valor.

Foi procurada uma associação entre o género feminino e valor de IgE sérica total basal. O teste qui-quadrado não encontrou nenhuma associação ($p = 0,027$). O teste de *odds ratio* também não encontrou nenhuma associação estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,075 [intervalo confiança 95 % 0,005-1,105] com um teste de Fisher com $p = 0,085$).

DISCUSSÃO

Os resultados descritos sugerem que, apesar de todos estes doentes terem respondido ao omalizumab, os doentes do género feminino e os doentes com valores mais elevados de IgE sérica total sérica basal parece terem uma resposta mais rápida ao omalizumab.

O omalizumab foi aprovado como terapêutica *add-on* para a UCE em 2014¹⁸. Tendo um uso relativamente recente, pouco é conhecido sobre os efeitos a longo prazo nesta patologia na vida real. Os principais dados são conhecidos através de pequenos grupos de casos e os ensaios clínicos têm um período muito reduzido de *follow-up*^{11,19-24}. Adicionalmente, nenhum estudo descreve ou parece ter encontrado algum fator preditor de resposta ao omalizumab na UCE.

Conseguir prever a resposta ao omalizumab é de grande importância na prática clínica, uma vez que o omalizumab é uma terapêutica extremamente dispendiosa, e de acordo com os ensaios clínicos nem todos os doentes respondem ao omalizumab. Aproximadamente 41 a 48 % de doentes com UCE em ensaios clínicos²⁵⁻²⁷ e 17 a 23 % de doentes em descrições clínicas de *real world setting*^{22,24,28} não apresentam resposta completa ou signifi-

cativa ao omalizumab. Deste modo, é importante tentar encontrar formas de selecionar os doentes que mais beneficiarão deste fármaco.

Do que é do conhecimento dos autores, nenhuma outra publicação aplicou modelos lineares generalizados no estudo da progressão do *score* de atividade da urticária em resposta ao omalizumab. Este modelo analisa todo o primeiro ano de terapêutica mensal com omalizumab e determina os valores médios dos *scores* de UAS e UAS7 e o decréscimo mensal médio dos *scores*, comparativamente ao mês prévio. O uso de modelos lineares generalizados permitiu calcular, com significado estatístico ($p < 0,001$), um decréscimo médio do *score* UAS de 16 % e do *score* UAS7 de 20 % por administração mensal de omalizumab. Este decréscimo ocorreu simultaneamente com a diminuição da outra terapêutica de controlo que os doentes se encontravam a realizar. O decréscimo dos *scores* foi mais marcado em doentes do género feminino, quando comparados com género masculino, e em doentes com valores de IgE total sérica basal superiores a 500kU/L, quando comparados com valores inferiores.

No que diz respeito às diferenças entre géneros, os autores apresentam estes resultados com alguma cautela. Não existe nenhuma descrição desta variação entre géneros em doentes com UCE a realizar omalizumab ou em doentes com asma a realizar omalizumab. Adicionalmente, a amostra global é muito pequena, o que pode condicionar os resultados obtidos. Em particular no caso do género masculino, em que só são avaliados 3 doentes e $p > 0,05$. Finalmente, os *scores* são subjetivos, e tendo as mulheres um valor médio inicial superior ao dos homens nesta amostra, pode também significar diferenças de percepção da urticária entre géneros. Portanto, a melhoria da percepção do quadro clínico baseado no UAS e UAS7 parece ser superior no sexo feminino, mas são necessários mais estudos para confirmar estes resultados.

Relativamente à IgE total sérica, a resposta ao omalizumab parece ser mais rápida em doentes com valores séricos mais elevados.

Vários mecanismos de ação têm sido descritos relativamente ao omalizumab na urticária, alguns dos quais podem explicar parte dos presentes resultados: 1) a produção de autoanticorpos IgG contra o recetor de alta afinidade FcεRI existente na superfície de mastócitos e basófilos, contra IgE ou ambos permite o *cross-link* dos recetores FcεRI e a ativação celular; 2) a produção de autoanticorpos IgE contra autoantígenos (nomeadamente autoanticorpos antitiroideos) pode desgranular mastócitos; 3) IgE monomérica livre, mesmo na ausência de *cross-link* dos recetores FcεRI, pode-se ligar ao recetor nos mastócitos e induzir vários efeitos sem causar desgranulação, efeitos como indução de diferenciação, proliferação, sobrevivência, geração de citocinas e aumento da transcrição de 58 genes para mais do dobro do nível basal^{29,30}. Ao ligar-se à IgE livre, o omalizumab inibe o efeito da IgE monomérica, dos autoanticorpos IgE e da ativação por anticorpos IgG contra a IgE. Vai também induzir uma *down-regulation* dos recetores FcεRI e FcεRII das células B que, por sua vez, reduz a formação de novos plasmócitos secretores de IgE^{29,30}. Estes mecanismos podem explicar por que doentes com valores mais elevados de IgE sérica total basal têm uma resposta mais rápida ao omalizumab.

Em linha com dados prévios do nosso Serviço de Imunoalergologia²⁰ e dados reportados por Savic e colegas¹¹, os nossos doentes com UCE parece terem uma tendência para valores elevados de IgE sérica total basal.

De acordo com o descrito por outros autores^{1,2,11}, os nossos doentes apresentavam um predomínio do género feminino.

A melhoria da qualidade de vida é semelhante à reportada por Savic e colegas¹¹, que apresentavam um *score* inicial de $19,5 \pm 2$ (semelhante aos $18,2 \pm 6$ dos nossos doentes) e mostraram uma redução de 75 % com o tratamento com omalizumab.

Todos os nossos doentes responderam ao omalizumab. Esta taxa é mais elevada do que a reportada por Har e colegas (10 em 17 doentes)¹⁹ e Savic e colegas (27 em 36 doentes)¹¹. No entanto, alguns doentes

permanecem dependentes de omalizumab para se manterem assintomáticos.

Nenhum estudo tem demonstrado durante quanto tempo esta terapêutica pode ser realizada com segurança. Neste estudo, doentes a realizar terapêutica há um máximo de 72 meses não parecem mostrar efeitos adversos ou perda de eficácia.

Sete doentes permaneceram assintomáticos após a suspensão do omalizumab. A duração média de tratamento nestes doentes foi de 30 ± 18 meses. A suspensão do omalizumab deve sempre ser tentada, uma vez que a remissão é possível.

Outro ponto importante mostrado por este estudo, e também descrito por Metz e colegas²¹, é a aparente ausência de perda de eficácia do omalizumab com o seu reinício após suspensão.

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, uma vez que é retrospectivo com um número reduzido de doentes. É necessária a análise futura de mais doentes com UCE a realizar omalizumab para obter dados seriais dos scores de qualidade de vida e de atividade da urticária. Estes dados adicionais poderão confirmar, ou não, as tendências observadas neste estudo e possibilitar, também, a evolução do DLQI com modelos lineares generalizados.

CONCLUSÕES

A resposta ao omalizumab parece ser mais rápida em doentes com IgE total sérica mais elevada e em mulheres. Na presente coorte, o omalizumab mostrou ser uma terapêutica eficaz e segura no tratamento da UCE, melhorando significativamente os scores de QoL e de atividade da urticária. A ausência de resposta a terapêuticas imunomoduladoras prévias ao omalizumab não parece ser preditor de ausência de resposta ao omalizumab.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Serviço de Imunoalergologia, Piso 7
Hospital de Santa Maria
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa
E-mail: JLAM_1987@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011; 66:317-30
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. 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. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005;152:289-95.
4. Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yañez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up-dosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J* 2014;7:33.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
6. O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves M. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
7. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
8. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013; 68:229-35.
9. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326-31.
10. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1088-91.
11. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O, et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with

- omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:21.
12. Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009; 64:1780-7.
 13. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-92.
 14. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
 15. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
 16. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
 17. Deza G, Bertolin-Colilla M, Pujol RM, Curto-Barredo L, Soto D, García M, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol* 2017;97:698-704.
 18. Wu KC, Jabbar-Lopez ZK. Omalizumab, an Anti-IgE mAb, receives approval for the treatment of chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2015;135:13-5.
 19. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:126-9.
 20. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol* 2015;43:168-73.
 21. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
 22. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73:57-62.
 23. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:170-4.
 24. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1225-8.
 25. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
 26. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:925.
 27. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
 28. Rottmeyer M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J* 2014;16:487-90.
 29. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:171-80.
 30. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:337-42.
 31. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159: 997-1035.
 32. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol* 2004; 79, 521-35.
 33. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.