



• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ISABEL ALEXANDRE FERNANDES SIMÕES DA COSTA E SILVA

***Avaliar a resposta terapêutica ao Omalizumab após o
tratamento com Ciclosporina A no tratamento da Urticária
Crónica Espontânea***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

FEVEREIRO 2019

SUMÁRIO	
LISTA DE ABREVIATURAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
OBJETIVO	11
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
1.Características demográficas dos doentes estudados	15
2.Características clínico-evolutivas da urticária crónica espontânea.....	16
3.Tratamento da Urticária crónica espontânea com Omalizumab.....	19
3.1.Eficácia do tratamento da urticária crónica espontânea com Ciclosporina	21
3.2.Eficácia do tratamento da urticária crónica espontânea com Omalizumab.....	23
3.3.Seguimento dos doentes	26
4. Relação da eficácia do Omalizumab com variáveis demográficas e características da urticária crónica espontânea	27
DISCUSSÃO	30
LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	34
CONCLUSÃO	35
AGRADECIMENTOS.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

Sumário de tabelas

Tabela I: Características demográficas dos doentes.....	15
Tabela II: Características clínico-evolutivas da urticária.....	18
Tabela III: Características do tratamento	20
Tabela IV: Eficácia do tratamento com Ciclosporina	22
Tabela V: Eficácia do tratamento com Omalizumab.....	25
Tabela VI: Situação dos doentes ao longo do tratamento	27
Tabela VII: Comparação da eficácia do tratamento com OMZ	28
Tabela VIII: Correlação entre a eficácia do tratamento com OMZ,	29
Tabela IX: Correlação entre a eficácia do tratamento com OMZ.....	29

Sumário de figuras

Figura 1: Valores médios do UAS-7 em função do tempo de tratamento com Ciclosporina	22
Figura 2: Valores médios do UAS-7 em função do tempo de tratamento com Omalizumb	26

LISTA DE ABREVIATURAS

UCE	Urticária Crónica Espontânea
CHUC	Centro Hospital e Universitário de Coimbra
UAS7	Urticaria Activity Score 7
ANTI-H1	Anti-histaminicos H1
RCM	Resumo das características do medicamento
AIM	Autorização de introdução no mercado
HTA	Hipertensão Arterial
OMZ	Omalizumab
CY	Ciclosporina A
PCR	Proteína-C-Reactiva
IFI	Imunofluorescência Indireta
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

RESUMO

INTRODUÇÃO: A urticária crónica espontânea (UCE) é uma patologia prevalente, caracterizada por lesões de urticária e/ou angioedema por um período superior a 6 semanas. Numa percentagem significativa a UCE é resistente aos anti-histamínicos H1 de 2ª geração, mesmo em altas doses. Nestes casos está indicada a utilização de Omalizumab e em 4ª linha ciclosporina. O omalizumab apresenta um bom perfil de eficácia e segurança, sendo a única opção de 3ª linha com autorização de introdução no mercado para UCE.

OBJECTIVO: Avaliar a eficácia e segurança do omalizumab após tratamento com ciclosporina A na UCE e a associação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais com os padrões de resposta.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo nos doentes da Consulta de Urticária do Serviço de dermatologia dos CHUC submetidos à terapêutica com ciclosporina A e, posteriormente, omalizumab entre Julho de 2013 e Dezembro de 2018. Para cada doente avaliámos as características demográficas, clínico-evolutivas da UCE, alterações laboratoriais, duração do tratamento, período de *follow-up* e reacções adversas. Caracterizámos a eficácia em função da escala de actividade da urticária durante 7 dias (UAS7). No tratamento de dados utilizou-se o Stata versão 25, utilizando o teste coeficiente Rho de Spearman e respetivo teste de significância, teste t de Student (grupos dependentes ou emparelhados), teste Wilcoxon, teste U de Mann-Whitney e teste Shapiro-Wilk (teste de normalidade).

RESULTADOS: A amostra era constituída por 28 doentes, 25 do sexo feminino e 3 do sexo masculino, idade média 47.61anos \pm 13.60 tratados com omalizumab com uma dose de 300mg/kg, 23 após tratamento prévio com ciclosporina. Em 67.9% (19) doentes houve uma boa resposta da urticária ao omalizumab obtendo-se valores de $UAS7 \leq 6$ ou 0, em 25.0% (7) doentes uma resposta parcial com $6 \leq UAS7 \leq 16$ e em 7.1% (2) não houve resposta. A taxa de resposta é idêntica nos doentes com e sem medicação prévia com ciclosporina. Não se identificaram reacções adversas com o omalizumab, ao contrário do caso da ciclosporina.

CONCLUSÃO: O omalizumab é um fármaco eficaz em mais de dois terços dos casos e tem um bom perfil de segurança em doentes com UCE moderada a grave, resistente a anti-histamínicos H1, sendo o fármaco a eleger tendo em conta os benefícios que aporta aos doentes e a segurança face à utilização "off-label" de ciclosporina A. Não encontramos contudo, evidências de que a medicação anterior com ciclosporina condicione a eficácia do tratamento com omalizumab.

PALAVRAS-CHAVE Urticária Crónica Espontânea/ tratamento; ciclosporina A; omalizumab; Eficácia; Segurança;

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic spontaneous urticaria (UCE) is a prevalent pathology characterized by urticarial lesions and / or angioedema for a period of more than 6 weeks. In a significant percentage of patients, UCE is resistant to second generation H1 antihistamines, even in high dosis. In these cases the use of montelukast, cyclosporin A and / or Omalizumab is indicated. The latter presents a good profile of efficiency and safety, being the only option of the 3rd line with marketing authorization for UCE.

OBJECTIVE: To evaluate the efficiency and safety of Omalizumab after treatment with Ciclosporin A in the ECU and the association between clinical and laboratory parameters with response patterns.

METHODS: Retrospective study in the Urticaria Consultation of the Department of Dermatology of CHUC, submitted to therapy with Cyclosporin A and later Omalizumab between July 2013 and December 2018. For each patient we evaluated the demographic, clinical and evolutionary characteristics of the UCE, laboratory and treatment duration, follow-up period, and adverse reactions to Cyclosporine. We characterized its efficiency according to the scale of activity of urticaria for 7 days (UAS7). For the data analysis was used the Stata version 25, using the test Spearman's Rho coefficient and respective significance test, Student's t test (dependent and paired groups), Wilcoxon test, Mann-Whitney U test and Shapiro-Wilk test (normality test).

RESULTS: The sample consisted of 28 patients, 25 females and 3 males, average age 47.61 ± 13.60 years treated with Omalizumab at a dose of 300 mg/ kg, 23 after previous treatment with cyclosporin. In 67.9% (19) patients there was a good urticaria response to Omalizumab with $UAS7 \leq 6$ or 0 values, 25.0% (7) patients had a partial response with $6 \geq UAS7 \leq 16$ and at 7.1% (2) there was no response. We have been able to affirm that there is no evidence that medication with Ciclosporin condition the effectiveness of treatment with Omalizumab.

CONCLUSION: Omalizumab is an effective drug in more than two thirds and has a good safety profile in patients with moderate to severe UCE resistant to H1 antihistamines and the off-label use of Ciclosporin A, the drug to be chosen taking into account the benefits it brings to patients.

KEYWORDS Chronic Urticaria Spontaneous / treatment; Cyclosporin A; Omalizumab; Efficiency; Safety

INTRODUÇÃO

A urticária crónica espontânea (UCE) é definida como uma reacção cutânea que se caracteriza pelo aparecimento agudo, imprevisível e sem identificação de qualquer fator externo de lesões máculo-pápulas eritematosas pruriginosas, associadas ou não a angioedema, durante um período superior a seis semanas.^{1,2} A UCE é a forma de urticária crónica mais comum, correspondendo a pelo menos dois terços dos casos de urticária crónica.¹ A maioria é autolimitada e tem uma duração entre 1 a 5 anos,³ mas pode durar mais de 5 anos em cerca de 20% dos doentes e mais de 50 anos em casos raros. Tem uma incidência duas vezes superior em mulheres nas idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos, associando-se a um impacto significativo na qualidade de vida.³

Sabe-se que mecanismos auto-imunes (IgG anti-FcER tipo I ou IgG anti-IgE), auto-alérgicos (IgE que reconhece auto-antígenos como a peroxidase tiroideia ou a IL24), neuro-inflamatórios (citocinas, fracções do complemento, substância P) ou ainda outros fatores (fármacos) interferem com o mastócito, célula com um papel central na fisiopatologia da UCE.⁴⁻⁶ Dos diferentes mediadores vasoactivos libertados pelo mastócito e responsáveis pela lesão de urticária, a histamina é considerado o principal, ligando-se a recetores H1 e H2 cutâneos, respectivamente numa percentagem 85% e 15%⁶ e possivelmente também a recetores H4.

Quanto à abordagem terapêutica na UCE, é consensual que, numa primeira linha, devem ser utilizados anti-histaminicos H1 (anti-H1) de segunda geração nas doses recomendadas em RCM (Resumo das características do medicamento) (on-label). Esta terapêutica de primeira linha deverá ser administrada continuamente até à resolução da UCE. Caso o controlo sintomático não seja alcançado e como opção de segunda linha, poder-se-á aumentar a dose até quatro vezes a dose aprovada, ou substituir por outro anti-H1 de segunda geração, antes de avançar para terapêutica de terceira linha.^{1,2} No entanto, em cerca de 40% dos casos, os anti-histaminicos H1 de segunda geração, mesmo em doses elevadas não controlam a doença⁷ e os anti-histaminicos H1 de primeira geração já não são recomendados devido aos efeitos adversos. Em metade destes doentes, ciclos curtos de corticoterapia podem induzir a remissão da doença, embora a sua utilização deva ser cautelosa, considerando os efeitos secundários a longo prazo e o efeito rebound⁸. Em caso de necessidade de

avançar para uma terceira ou quarta linha há uma opção consensual: o omalizumab (OMZ). O omalizumab é a única opção de terceira linha com autorização de introdução no mercado (AIM) para UCE a partir dos 12 anos de idade, surgindo nas recomendações nacionais¹ e internacionais^{9,2} com recomendação forte. Vários estudos concordam que a ciclosporina A (CY) em utilização “off-label” é eficaz em combinação com um anti-H1 de segunda geração como quarta linha de tratamento, no entanto esta deve ser utilizada com precaução devido aos seus efeitos adversos¹.

A ciclosporina A , interfere na actividade das células T helper tipo 1 e na formação de anticorpos dependentes de células T bem como na supressão da libertação de histamina pelo mastócito ⁶. O omalizumab é um anticorpo monoclonal recombinante Ig G que se liga à IgE livre, interfere com a ligação da IgE aos mastócitos e basófilos e, numa segunda fase, reduz a expressão de receptores de alta afinidade para IgE (FcERI) nestas células.¹ Tem elevada eficácia e óptimo perfil de segurança⁹ mas em 20-30% dos casos não tem uma resposta satisfatória no controlo da UCE, sendo de equacionar a passagem à 4ª linha de tratamento, nomeadamente à ciclosporina que, aparentemente, tem eficácia inferior e menor segurança. Vários estudos, mas habitualmente com número reduzido de pacientes e nunca em duplo cego, mostram a eficácia da ciclosporina na UCE mas, tem-se discutido a dose, duração da terapêutica, bem como a sua real eficácia e segurança. Alguns autores sugerem uma dose inferior à usada na imunossupressão após transplantação (2-3mg/kg/dia). Não deve ser, contudo, esquecida a monitorização de efeitos adversos, particularmente, nefrotoxicidade e hipertensão arterial (HTA).¹⁰

Nos últimos anos, entre nós, o omalizumab não tem estado prontamente disponível, carecendo de autorização pelo Infarmed pelo que se torna por vezes necessário recorrer a outros fármacos como a utilização “off-label” de ciclosporina. Há contudo alguns dados preliminares que sugerem que a utilização prévia de ciclosporina pode reduzir a resposta ao omalizumab.

Com este pressuposto pretendo avaliar retrospectivamente a eficácia, segurança e rapidez da resposta terapêutica ao omalizumab após toma de ciclosporina A na UCE moderada a grave, resistente a anti-histaminicos H1 de segunda geração utilizados em doses até quatro vezes o descrito em RCM.

OBJETIVO

O objetivo principal deste trabalho é avaliar em doentes da Consulta de Urticária do Serviço de Dermatologia dos CHUC, a eficácia e segurança do omalizumab após tratamento com ciclosporina A na UCE moderada a grave resistente a anti-histaminicos H1 utilizados em doses até quatro vezes o recomendado em RCM. São objectivos secundários pesquisar associação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais e os diferentes padrões de resposta, no sentido de encontrar biomarcadores preditivos de resposta na selecção de terapêutica.

Propomo-nos caracterizar as respostas da UCE ao tratamento com omalizumab subcutâneo, nomeadamente no que diz respeito ao grau de resposta (completa, parcial, discreta) sua rapidez e duração e relacionar os resultados com as diferentes características demográficas dos doentes e as características clínico-evolutivas da sua UCE (idade de início, tempo de evolução, intensidade, associação com angioedema, fatores desencadenates, resistência a tratamentos prévios e alterações laboratoriais associadas à UCE). Serão comparados com os doentes que não fizeram CY, Paralelamente pretendemos avaliar possíveis efeitos adversos da terapêutica e a sua gravidade.

Com este estudo pretendemos caracterizar melhor o papel do omalizumab no tratamento da UCE, nomeadamente nos doentes previamente medicados com ciclosporina A e em que esta é ineficaz ou quando esta despoleta reacções adversas que obrigam à suspensão da terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos um estudo retrospectivo com base na avaliação dos dados dos processos clínicos dos doentes da Consulta de Urticária do Serviço de Dermatologia dos CHUC, entre Julho de 2013 e Dezembro de 2018, sem registo de identificação dos doentes e de acordo com os procedimentos éticos.

Foram incluídos no estudo os doentes maiores de 18 anos com UCE moderada a grave *Urticaria Activity Score 7* (UAS7>16) resistente a anti H1 mesmo em doses 4x superiores à dose diária recomendado e que efetuaram terapêutica com omalizumab, na sua maioria após suspensão de ciclosporina por ineficácia ou efeitos adversos. São doentes que deram o seu consentimento informado e não tinham contraindicações para o tratamento com omalizumab ou ciclosporina, nomeadamente, HTA não controlada, nefropatia, gravidez, assim como uma doença infecciosa ativa (serologias negativas para infeções pelos vírus da imunodeficiência adquirida ou das hepatites B e C).

O omalizumab foi administrado com uma dose inicial de 300 mg subcutâneo a cada 4 semanas durante um mínimo de 6 meses, sendo a dose e/ou o intervalo entre as administrações ajustada conforme a efetividade de resposta. O seguimento dos doentes era mensal até à remissão da sintomatologia com a avaliação da eficácia da resposta ao tratamento através do preenchimento regular do UAS7 pelo doente.

A CY foi associada ao tratamento com anti-H1 e, eventualmente, outros fármacos, com a dose inicial calculada em função do peso, aproximadamente 3mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias. O seguimento dos doentes era mensal nos 3 meses iniciais e depois com intervalos mais longos, com avaliação da eficácia e possíveis efeitos adversos (registo regular da tensão arterial e taxa de filtração glomerular), sendo a dose de CY ajustada em função da resposta terapêutica ou dos eventos adversos. Os doentes foram orientados para suspender progressivamente os medicamentos associados e, em caso de boa resposta à CY, a dose máxima era mantida dois a três meses, e depois reduzida progressivamente a cada três a quatro

semanas e suspensa aos 50 mg/dia.

Reunimos para cada doente, características demográficas (género, idade à data de início do omz), características clínico-evolutivas da UCE (idade de início, tempo de evolução da urticária até ao início do tratamento, gravidade, associação com angioedema, urticária de pressão ou outros fatores físicos desencadeantes, tratamentos prévios além dos anti-H1), e parâmetros laboratoriais (proteína C-reativa (PCR), IgE total antes e pós-tratamento com omz, anticorpos antinucleares e citoplasmáticos avaliados por IFI (imunofluorescência indireta) e anticorpos anti-tiroideos por ELISA (anti-tireoglobulina e/ou anti-peroxidase). Registámos ainda o tempo total de tratamento com CY, as reacções adversas, nomeadamente, infeções ou outras intercorrências, alterações da tensão arterial, da função renal e lípidos séricos, pesquisadas no início da terapêutica e a cada 4-6 semanas de tratamento.

A actividade da urticária e a eficácia dos fármacos foram avaliadas pela escala de actividade da urticária durante 7 dias, UAS7 ¹¹ e ainda pela presença de angioedema. A escala UAS7 que quantifica ao longo de 7 dias o número diário de lesões de urticária (0:sem lesões; 1:<20 lesões/dia;2:20 a 50 lesões/dia; 3->50 lesões ou lesões extensas e confluentes) e da intensidade do prurido (0: sem prurido; 1: prurido discreto mas sem incómodo significativo ; 2: prurido moderado mas que não interfere com as actividades diárias ou com o sono; e 3: prurido intenso que interfere com a actividade diária ou como o sono) é preenchida diariamente pelo doente na semana antes do tratamento e semanalmente durante os meses de tratamento. Nos raros doentes em que o UAS7 não foi determinado a resposta terapêutica foi avaliada com base na informação registada nos ficheiros clínicos. A soma do UAS durante 7 dias consecutivos -UAS7- que pode variar de 0 a 42, permite classificar a intensidade da urticária em “sem urticária” (UAS7=0), urticária controlada (UAS7≤ 6) ³, urticária ligeira (UAS7 entre 7 e 16), urticária moderada (UAS7 entre 17 e 28) e urticária grave (UAS7>28) ¹².

Numa segunda fase fomos estudar a possível associação entre resposta à CY e ao omz (resolução da urticária/eficácia significativa versus resposta parcial ou nula) com as diferentes características demográficas e clínico-evolutivas da UCE.

O tratamento estatístico foi efetuado informaticamente recorrendo ao programa de tratamento estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS), na versão 25. As técnicas estatísticas aplicadas foram tabelas de frequências (absolutas e relativas), gráficos, medida de tendência central (média e média ordinal), medidas de dispersão ou variabilidade (desvio padrão, valor mínimo e valor máximo), coeficiente Rho de Spearman e respetivo teste de significância, teste t de Student (grupos dependentes ou emparelhados), teste Wilcoxon, teste U de Mann-Whitney e teste Shapiro-Wilk (teste de normalidade). Para todos os testes foi fixado o valor 0.05 como limite de significância, ou seja, a hipótese nula foi sempre rejeitada quando a probabilidade do erro tipo I (probabilidade de rejeição da hipótese nula quando ela é verdadeira) era inferior ao valor fixado, ou seja, quando $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. Características demográficas dos doentes estudados

Durante os 5 anos e 5 meses do estudo o omz foi utilizado como tratamento da UCE moderada a grave em 28 doentes, 89.3% (25), do sexo feminino.

À data do estudo os doentes apresentavam idades compreendidas entre 21 e 78 anos, sendo a idade média 47.61 ± 13.60 anos. A distribuição de frequências para esta variável pode ser considerada como normal ou gaussiana ($p > 0.05$). Verificamos, ainda, que 39.3% (11) doentes tinham idades compreendidas entre 40 e 49 anos, seguidos de 25.0% (7) que pertenciam ao grupo etário dos 50 aos 59 anos e de 10.7% (3) cujas idades se situavam entre 30 e 39 anos ou abaixo dos 30 anos.

Tabela I: Características demográficas dos doentes

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	3	10.7
Feminino	25	89.3
Grupo etário		
< 30	3	10.7
30 – 39	3	10.7
40 – 49	11	39.3
50 – 59	7	25.0
60 – 69	2	7.1
≥ 70	2	7.1
<hr/>		
$\bar{x} = 47.61$ $s = 13.60$ $x_{\min} = 21$ $x_{\max} = 78$ $p = 0.648$		

2. Características clínico-evolutivas da urticária crônica espontânea

Na maior parte dos doentes, 67.9% (19), não foram encontrados fatores físicos desencadeantes da UCE, enquanto que nos restantes 32,2% (9) a UCE estava associada a outros fatores desencadeantes tais como a pressão [21.4% (6)], a lesões mais duradouras simulando vasculite urticariana, a urticária solar, confirmada por resposta imediata nos fototestes com ultravioleta (UVA, UVB) e luz visível ou a urticária colinérgica, todas com 3.6% (1). 82.1% (23), sofriam de angioedema.

Para um dos doentes era desconhecida a idade de início da UCE e o tempo de evolução da doença. Para os restantes 27 observaram-se idades de início da UCE entre os 6 e os 68 anos (média de 40.30 ± 16.57 anos). A idade de início da doença evidenciou uma distribuição de frequência que pode ser considerada próxima de uma curva normal ($p = 0.422$). Verificamos, também, que para 29.6% (8) dos 27 doentes a UCE teve início antes dos 30 anos e que em igual percentagem e número a doença teve início entre os 40 e 49 anos. Para o tempo de evolução da doença observámos valores entre alguns meses (7) e 39 anos, sendo o tempo médio 9.19 ± 10.00 anos. A maioria destes doentes, 51.8% (14), sofria de UCE há menos de 5 anos, seguindo-se 22.2% (6) para os quais o tempo de evolução da doença se situou entre 5 e 14 anos. A distribuição de frequência desta variável afastou-se significativamente das características de uma curva normal ($p < 0.001$).

Os valores do IgE total no início do tratamento eram desconhecidos para 3 doentes e para os outros 25 observaram-se valores entre 18 e 2510 UI/ml, sendo o valor médio de 259.04 ± 501.07 UI/ml. Os valores do mesmo parâmetro analítico um mês após tratamento eram desconhecidos para 13 doentes e para os restantes 15 obtiveram-se resultados compreendidos entre 48 e 4610 UI/ml, sendo o valor médio 1031.67 ± 1278.29 UI/ml. Em ambos os momentos as distribuições de frequências deste parâmetro afastaram-se significativamente da curva normal $p \leq 0.001$. No início do tratamento 52.0% (13) dos 25 doentes apresentaram valores iguais ou inferiores a 100 UI/ml. Um mês pós tratamento os valores do IgE total subiram sendo que a maioria dos 15 doentes, 93.3% (14), apresentou valores acima de 100 UI/ml. A aplicação do teste Wilcoxon revelou que a diferença observada é estatisticamente

significativa ($p = 0.001$). Os dados do PCR eram desconhecidos para 2 doentes e para os restantes 26 foram observados valores entre 0.10 e 3.60 g/dl, sendo a média 1.15 ± 0.96 g/dl. Na maioria destes doentes, 57.9% (15), observaram-se valores elevados de PCR e a distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma distribuição normal ($p = 0.007$).

Para 64.3% (18) doentes observou-se Acs anti-ds-DNA negativo e 57.1% (16) não apresentavam anticorpos anti-tiroideos.

Tabela II: Características clínico-evolutivas da urticária

Variáveis	n	%
Tipo de urticária		
UCE	19	67.9
UCE+pressão	6	21.4
UCE+ U.vasculite	1	3.6
UCE+U. solar	1	3.6
UCE+ U.colinérgica	1	3.6
Presença de angiedema		
Sim	23	82.1
Não	5	17.9
Idade de início da UCE (anos)		
< 30	8	29.6
30 – 39	3	11.1
40 – 49	8	29.6
50 – 59	4	14.8
≥ 60	4	14.8
$\bar{x} = 40.30$ $s = 16.57$ $x_{\min} = 6$ $x_{\max} = 68$ $p = 0.422$		
Tempo de evolução da doença (anos)		
< 5	14	51.8
5 – 14	6	22.2
15 – 24	5	1.8
25 – 34	1	3.7
≥ 35	1	3.7
$\bar{x} = 9.19$ $s = 10.00$ $x_{\min} = 0.60$ $x_{\max} = 39.00$ $p < 0.001$		
IgE no início do tratamento (UI/ml)		
≤ 100	13	52.0
> 100	12	48.0
$\bar{x} = 259.04$ $s = 501.07$ $x_{\min} = 18$ $x_{\max} = 2510$ $p < 0.001$		
IgE 1 mês após tratamento (UI/ml)		
≤ 100	1	6.7
> 100	14	93.3
$\bar{x} = 1031.67$ $s = 1278.29$ $x_{\min} = 48$ $x_{\max} = 4610$ $p = 0.001$		
Comparação início vs pós tratamento (teste Wilcoxon): $z = -3.180$; $p = 0.001$		
PCR (g/dl)		
≤ 0.50	11	42.3
> 0.50	15	57.9
$\bar{x} = 1.15$ $s = 0.96$ $x_{\min} = 0.10$ $x_{\max} = 3.60$ $p = 0.007$		
Anticorpos anti-ds-DNA		
Positivo	10	35.7
Negativo	18	64.3
Anticorpos anti-tiroideos		
Positivo	2	7.1
Negativo	16	57.1
Não definido	10	35.7

Legenda: UCE:urticária crónica espontânea;UCE+pressão:urticária crónica espontânea desencadeada pela pressão; UCE+vascular:urticária crónica espontânea associada a fenómenos vasculares;UCE+U.solar:urticária crónica espontânea associada à urticária devido à exposição solar;UCE+colinérgica:urticária crónica espontânea associada à urticária colinérgica

3. Tratamento da UCE com Omalizumab

Antes da medicação com a CY ou OMZ todos os 28 doentes fizeram tratamento com 3 ou mais anti-H1 até às doses quadruplas das aprovadas, em combinação com corticoide oral em 86.0% (26), com montelucaste em 68 % (19) doentes, tendo 64.4% (18) destes doentes realizado tratamento com montelucaste e corticoide oral . Foram usados imunossuppressores como azatioprina e metotrexato em 7.14% (2) doentes, outros imunomoduladores como sulfona, hidroxicloroquina e colchicina e anti-histamínicos H2 em 25.1%(7).

Dos 28 doentes envolvidos no estudo 82.1% (23) fez tratamento com CY antes do tratamento com OMZ. Em termos de reações adversas à CY verificamos que em 47.8% (11) dos doentes não foram registadas e em 30.4% (7) apresentaram HTA [17.4% (4)] ou associada a infeção, pielonefrite ou edemas, todas estas situações sugeriram em 1 doente cada 4.3%. Infeção de forma isolada surgiu como reação adversa em 8.7% (2) dos doentes medicados com este fármaco.

O tempo de tratamento apenas com OMZ, é desconhecido para um dos doentes e para os restantes 27 foram registados valores que variavam entre 1 e 50 meses, tendo como média 10.04 ± 10.04 meses. A distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma distribuição normal ($p < 0.001$). Três doentes suspenderam o OMZ: um por ineficácia e dois por resolução da urticária.

Para 3 dos doentes não era conhecido o tempo de follow-up e para os outros 25 foram observados valores entre 1 e 72 meses, sendo a média 18.52 ± 18.20 meses, estando a distribuição de frequências significativamente afastada das características de uma curva normal ($p < 0.001$).

Tabela III: Características do tratamento

Variáveis	n	%
Tratamentos prévios ao uso de Ciclosporina e/ou OMZ		
ANTI-H1+CT+LKT	9	32.2
CT+LKT	3	10.7
ANTI-H1+ANTI-H2+CT+LKT	2	7.1
CT	2	7.1
ANTI-H1+ANTI-H2+CT+DOX+AZA+MTX+IVIG	1	3.6
ANTI-H1+ANTI-H2+CT+LKT+MTX	1	3.6
ANTI-H1+CT+AZA+MTX	1	3.6
ANTI-H1+CT+COLCHICINA	1	3.6
ANTI-H1+CT	1	3.6
ANTI-H1+CT+DAPSONA	1	3.6
ANTI-H1+CT+LKT+DOX+IGIV	1	3.6
ANTI-H1+LKT	1	3.6
ANTI-H2+CT+LKT	1	3.6
CT+AZA+ADT	1	3.6
CT+LKT+SUF	1	3.6
CT+PLAQUETAS	1	3.6
Tratamento com Ciclosporina		
Sim	23	82.1
Não	5	17.9
Reações adversas à Ciclosporina		
HTA	4	17.4
Infeção	2	8.7
Alteração colinérgica	1	4.3
HTA+infeção	1	4.3
HTA+piolonefrite	1	4.3
Hipertricose	1	4.3
Colite renal	1	4.3
HTA+edemas	1	4.3
Sem reações adversas conhecidas	11	47.8
Tempo de tratamento com Omalizumab (meses)		
< 6	10	37.3
6 – 12	9	33.3
12 – 18	5	18.5
18 – 24	1	3.7
≥ 24	2	7.4
$\bar{x} = 10.04$ $s = 10.04$ $x_{\min} = 1$ $x_{\max} = 50$ $p < 0.001$		
Tempo de follow-up (meses)		
< 12	11	44.0
12 – 24	7	28.0
24 – 36	3	12.0
≥ 36	4	16.0
$\bar{x} = 18.52$ $s = 18.20$ $x_{\min} = 1$ $x_{\max} = 72$ $p < 0.001$		

Legenda: Anti-H1 (anti-histamínico H1); Anti-H2 (anti-histamínico H2); CT (corticoide); DOX (Doxiciclina); AZA (azatioprina); MTX (metotrexato); IVIG (Imunoglobulina intravenosa); LKT (anti-leucotrienos); SUF (Sulfona); HTA (hipertensão arterial)

3.1. Eficácia do tratamento da urticária crónica espontânea com Ciclosporina

Relativamente à eficácia do tratamento efetuado com CY e avaliado pelo UAS-7, verifica-se que antes do início do tratamento com este fármaco todos os 23 doentes tinham valores de UAS-7 superiores a 16. Os valores obtidos situaram-se entre 19 e 42, tendo como média 31.22 ± 30.00 .

No final do 1º mês de tratamento um doente tinha abandonado o tratamento por efeitos adversos. Os valores observados nos 22 doentes situam-se entre 4 e 42, com média 22.41 ± 10.21 .

Ao final do 2º mês de tratamento com a CY, nos 22 doentes regista-se uma diminuição do número de casos com valores elevados de UAS-7, apesar de continuarem a ser a maioria dos doentes, 59.1% (13). Ao 3º mês o número de doentes medicados com este fármaco diminuiu para 16 doentes e 50.0% (8) continuavam a apresentar valores elevados de UAS-7. Neste momento foram observados valores compreendidos entre 4 e 38, tendo média de 18.69 ± 9.49 .

Como podemos constatar, em todos os momentos as distribuições de frequência evidenciaram características próximas da curva normal ($p > 0.05$). Por estarem reunidas as condições que permitem a aplicação de testes paramétricos procedemos à comparação estatística dos valores médios observados para o UAS-7 antes e em cada momento de avaliação (primeiro, segundo e terceiro meses). Os resultados do teste t de Student, para grupos relacionados ou emparelhados, permite-nos concluir que em todos os momentos do tratamento, a diferença dos valores médios do UAS-7 para o valor médio antes do tratamento é estatisticamente significativa ($p \leq 0.001$). Salienta-se o facto de ao 3º mês 7 doentes terem abandonado o tratamento e dos restantes 16, metade continuarem a apresentar valores elevados no UAS-7.

Tabela IV: Eficácia do tratamento com Ciclosporina

Valores de UAS-7	n	%
Antes do tratamento		
≤ 6	0	0.0
6 a 16	0	0.0
> 16	23	100.0
$\bar{x} = 31.22$ $s = 30.00$ $x_{\min} = 19$ $x_{\max} = 42$ $p = 0.708$		
Ao 1º mês de tratamento		
≤ 6	2	9.1
6 a 16	4	18.2
> 16	16	72.7
$\bar{x} = 22.41$ $s = 10.21$ $x_{\min} = 4$ $x_{\max} = 42$ $p = 0.458$		
Ao 2º mês de tratamento		
≤ 6	3	13.6
6 a 16	6	27.3
> 16	13	59.1
$\bar{x} = 19.64$ $s = 10.46$ $x_{\min} = 4$ $x_{\max} = 38$ $p = 0.209$		
Ao 3º mês de tratamento		
≤ 6	1	6.2
6 a 16	7	43.8
> 16	8	50.0
$\bar{x} = 18.69$ $s = 9.49$ $x_{\min} = 4$ $x_{\max} = 33$ $p = 0.193$		
Comparação (teste t de Student para grupos emparelhados)		
	t	p
1º mês de tratamento – antes	4.306	< 0.001
2º mês de tratamento – antes	4.681	< 0.001
3º mês de tratamento – antes	4.298	0.001

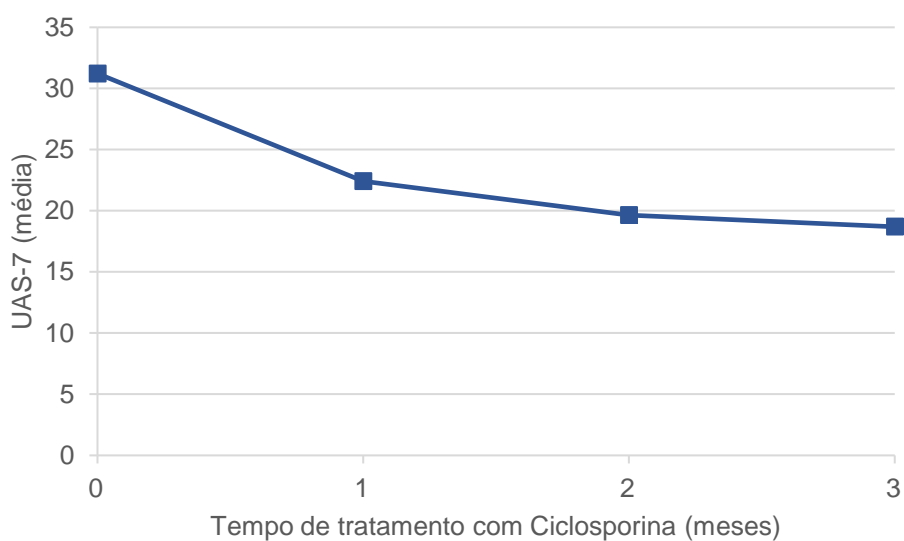


Figura 1: Valores médios do UAS-7 em função do tempo de tratamento com Ciclosporina

3.2. Eficácia do tratamento da urticária crônica espontânea com Omalizumab

No que concerne ao tratamento com OMZ, verificamos que antes do início do tratamento todos os 28 doentes apresentavam valores elevados de UAS-7, situando-se estes valores entre 24 e 42 e tendo como média 33.82 ± 4.79 .

Ao 1º mês de tratamento os doentes apresentaram valores de UAS-7 que diminuíram bastante, sendo que a maioria 57.2% (16) passou a apresentar valores baixos, ou seja, iguais ou inferiores a 6. Os valores observados situaram-se entre zero e 38, sendo a sua média 9.82 ± 12.42 .

No 3º mês estavam em tratamento 26 doentes, verificando-se a tendência para o aumento da proporção de casos com valores baixos de UAS-7, 73.1% (19). Os valores observados situaram-se entre 0 e 20, tendo como média 4.69 ± 6.14 .

Aos 6 meses continuavam em tratamento 22 doentes tendo a percentagem de casos com valores baixos de UAS-7 diminuído ligeiramente face à avaliação anterior, passando a ser 68.2% (15). Observaram-se valores de UAS-7 entre 0 e 20, sendo a média 7.73 ± 6.14 .

Mantinhavam-se em tratamento 18 doentes ao 12º mês, sendo que 77.8% (14) apresentavam valores baixos de UAS-7. Os valores situaram-se entre 0 e 20, tendo como média 4.28 ± 6.24 .

No 24º mês continuavam em tratamento 16 doentes e 81.2% (13) apresentavam valores baixos de UAS-7. Estes valores situaram-se entre 0 e 12 tendo a média de 2.69 ± 4.33 .

Por último, 36^o mês de avaliação estavam em tratamento apenas 9 doentes dos 28 iniciais e 77.8% (7) evidenciaram baixos valores de UAS-7. Estes valores variaram entre 0 e 16, sendo a sua média 4.33 ± 5.20 .

A avaliação da resposta ao tratamento com OMZ permitiu classificá-la como **boa** para a maioria dos doentes, 67.9% (19); **parcial** para 25.0% (7) doentes; e **ineficaz** para 7.1% (2) dos doentes, um deles com um curto período de tratamento (2 meses).

Como podemos constatar, apenas antes do início do tratamento com OMZ a distribuição frequência dos valores de UAS-7 pode ser considerada normal ($p=0.424$). Nos restantes momentos, as distribuições de frequência afastaram-se significativamente daquele tipo de distribuição ($p<0.001$ ou $p<0.05$). Por não estarem reunidos os pressupostos de utilização de testes paramétricos, procedemos à comparação do valores de UAS-7 entre o momento antes do início do tratamento e os vários momentos de avaliação após o início do mesmo, utilizando o teste Wilcoxon. Verificamos a existência de diferenças estatisticamente significativas em todas as comparações ($p<0.001$), ou seja, o tratamento revelou ser eficaz logo ao 1^o mês e essa eficácia manteve-se até ao 36^o mês.

Em todo o tratamento não foram registados efeitos adversos atribuíveis ao omalizumab.

Tabela V: Eficácia do tratamento com Omalizumab

Valores de UAS-7	n	%
Antes do tratamento		
≤ 6	0	0.0
6 a 16	0	0.0
> 16	28	100.0
$\bar{x} = 33.82 \quad s = 4.79 \quad x_{\min} = 24 \quad x_{\max} = 42 \quad p = 0.424$		
Ao 1º mês de tratamento		
≤ 6	16	57.2
6 a 16	6	21.4
> 16	6	21.4
$\bar{x} = 9.82 \quad s = 12.42 \quad x_{\min} = 0 \quad x_{\max} = 38 \quad p < 0.001$		
Ao 3º mês de tratamento		
≤ 6	19	73.1
6 a 16	5	19.2
> 16	2	7.7
$\bar{x} = 4.69 \quad s = 6.69 \quad x_{\min} = 0 \quad x_{\max} = 20 \quad p < 0.001$		
Ao 6º mês de tratamento		
≤ 6	15	68.2
6 a 16	6	27.3
> 16	1	4.5
$\bar{x} = 4.73 \quad s = 6.14 \quad x_{\min} = 0 \quad x_{\max} = 20 \quad p < 0.001$		
Ao 12º mês de tratamento		
≤ 6	14	77.8
6 a 16	3	16.7
> 16	1	5.5
$\bar{x} = 4.28 \quad s = 6.24 \quad x_{\min} = 0 \quad x_{\max} = 20 \quad p < 0.001$		
Ao 24º mês de tratamento		
≤ 6	13	81.2
6 a 16	3	18.8
> 16	0	0.0
$\bar{x} = 2.69 \quad s = 4.33 \quad x_{\min} = 0 \quad x_{\max} = 12 \quad p < 0.001$		
Ao 36º mês de tratamento		
≤ 6	7	77.8
6 a 16	2	22.2
> 16	0	0.0
$\bar{x} = 4.33 \quad s = 5.20 \quad x_{\min} = 0 \quad x_{\max} = 16 \quad p = 0.045$		
Avaliação da resposta ao tratamento com omalizumab		
Boa resposta	19	67.9
Resposta parcial	7	25.0
Sem resposta	2	7.1
Comparação (teste Wilcoxon)		
1º mês de tratamento – antes	-4.533	<0.001
3º mês de tratamento – antes	-4.461	<0.001
6º mês de tratamento – antes	-4.110	<0.001
12º mês de tratamento – antes	-3.725	<0.001
24º mês de tratamento – antes	-3.520	<0.001
36º mês de tratamento – antes	-2.668	<0.001

Legenda:UAS-7:urticaria activity score

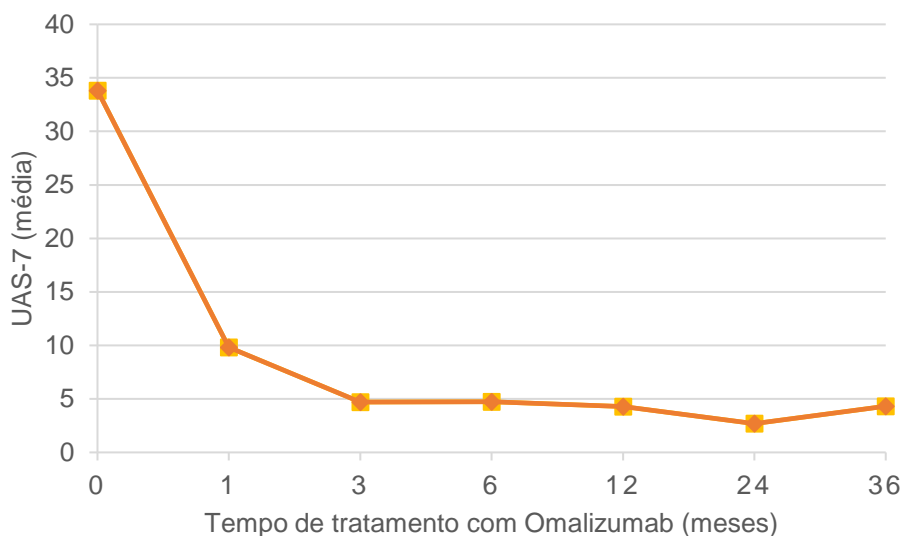


Figura 2: Valores médios do UAS-7 em função do tempo de tratamento com Omalizumb

3.3 Seguimento dos doentes

À data da última avaliação (dezembro de 2018), 25 doentes ainda estão em tratamento com OMZ. Ao fim de 4 meses o tratamento foi suspenso num doente por ineficácia e em 2 outros doentes, ao fim de 9 e 24 meses por resolução da urticária.

Devido à eficácia do tratamento e incapacidade de suspensão por recidiva das lesões, o tratamento foi mantido em: 3 doentes com tempo de tratamento inferior a 3 meses; 14.3% (4) doentes por 3-6 meses; 14.3% (4) por 7-12 meses; 7.1% (2) doentes por 13-24 anos; 25.0% (7) por 25-36 meses, e em 5 doentes por mais de 3 anos.

Os 3 doentes do sexo masculino (100.0%) tiveram uma boa resposta ao tratamento com OMZ. O mesmo se verifica com 64.0% (16) dos doentes do sexo feminino. Verificamos ainda que entre os doentes deste sexo, 28.0% (7) tiveram uma resposta parcial e 8.0% (2) não obtiveram resposta.

Tabela VI: Situação dos doentes ao longo do tratamento

Sexo	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
Boa resposta	3	100.0	16	64.0
Resposta parcial	0	0.0	7	28.0
Sem resposta	0	0.0	2	8.0

Os 2 doentes que suspenderam o tratamento por resolução da urticária aos 9 e 24 meses encontram-se sem manifestações da doença entre 12 e 39 meses.

Em resumo, dos 67.9% (19) doentes que tiveram uma boa resposta ao OMZ, 17 mantêm o tratamento (estando praticamente sem lesões desde que mantenham a administração de omz, ainda que com intervalos mais espaçados). Os restantes 7 doentes mantêm uma resposta oscilante, mas com valores de UAS7 mantidos entre 7 e 16 apesar da administração regular de omz.

4. Relação da eficácia do Omalizumab com variáveis demográficas e características da urticária crónica espontânea

Para desenvolver estes estudos definimos a variável “Eficácia ao tratamento” através da diferença entre os valores do UAS-7 antes do início do tratamento e os valores observados para cada doente nos 6 momentos de avaliação seguintes. Desta forma, uma diferença de valor mais elevado evidencia uma maior eficácia do tratamento.

Os estudos foram desenvolvidos com todas as variáveis possíveis em termos estatísticos e seguidamente apresentamos os resultados daqueles em que foi observada alguma relação ou diferença estatisticamente significativa.

Verificamos que a comparação da eficácia do tratamento com OMZ em função do facto de o doente ter sido previamente medicado com CY, apenas revela diferença estatisticamente significativa ($p=0.042$) aos seis meses de tratamento. Atendendo a que nos restantes as diferenças de eficácia entre os dois grupos não são significativas, julgamos poder afirmar que não existem evidências de que a medicação anterior com CY condicione a eficácia do tratamento com OMZ.

Tabela VII: Comparação da eficácia do tratamento com OMZ em função da toma anterior de Ciclosporina

Ciclosporina	Sim			Não			p
	\bar{x}	S	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	S	\bar{x}_{ord}	
Eficácia do tratamento							
1º mês	23.00	12.60	13.50	28.60	15.29	19.10	ns
3º mês	28.29	8.76	12.86	32.80	4.87	16.20	ns
6º mês	26.72	7.61	10.17	35.75	3.30	17.50	0.042
12º mês	28.12	7.77	9.32	32.00	---	12.50	ns
24º mês	29.73	6.16	8.43	32.00	---	9.50	ns
36º mês	28.78	7.93	5.00	---	---	0.00	---

O estudo da relação entre a eficácia do tratamento com OMZ e a idade do doente revelou a existência de correlações estatisticamente significativas após os 6 meses de tratamento. Assim, parece-nos que a relação entre aquelas duas variáveis se torna mais forte em tratamentos mais prolongados e o facto do coeficiente de correção ser positivo, permite-nos ainda afirmar que a eficácia do tratamento com OMZ, após 6º mês, tende a aumentar para os doentes mais velhos.

Estudo semelhante efetuado com a idade de início da UCE revelou a existência de correlações significativas ao 12º e ao 36º meses de tratamento. Sendo os coeficientes positivos, podemos afirmar que os doentes que tinham mais idade quando iniciaram o tratamento como OMZ tendem a evidenciar maior eficácia do mesmo.

Tabela VIII: Correlação entre a eficácia do tratamento com OMZ, a idade do doente e a idade de início da UCE

Eficácia do tratamento	Idade do doente		Idade de início da UCE	
	ρ	p	ρ	p
1º mês	-0.15	ns	-0.02	ns
3º mês	0.17	ns	0.15	ns
6º mês	0.22	ns	0.28	ns
12º mês	0.47	0.048	0.50	0.039
24º mês	0.50	0.049	0.49	ns
36º mês	0.90	0.001	0.83	0.006

O estudo da relação entre a eficácia do tratamento com OMZ e os valores do PCR, revelou a existência de correlação significativa unicamente ao 6º mês. Sendo o coeficiente negativo poderemos afirmar que existe alguma tendência para que os doentes com valores de PCR mais elevados tendam a evidenciar menor eficácia. No entanto, dado que a correlação é significativa unicamente num momento de avaliação, julgamos não ser de valorizar.

Tabela IX: Correlação entre a eficácia do tratamento com OMZ e o valor de PCR

Eficácia do tratamento	Valor do PCR	
	ρ	p
1º mês	-0.05	ns
3º mês	-0.07	ns
6º mês	-0.46	0.031
12º mês	-0.40	ns
24º mês	-0.34	ns
36º mês	-0.56	ns

DISCUSSÃO

O omz faz parte das recomendações europeias ² e nacionais ¹ para o tratamento da UCE, sendo uma recomendação de terceira linha a partir dos 12 anos de idade. No entanto, no Serviço de Dermatologia dos CHUC o omalizumab, não se encontra prontamente disponível carecendo de autorização pelo Infarmed pelo que se torna, por vezes necessário recorrer a outros fármacos como a utilização “off-label” de CY utilizada com precaução devido aos seus efeitos adversos, particularmente nefrotoxicidade e HTA ¹⁰. Foi contudo reportada em comunicação oral, a experiência de alguns centros que sugerem que a utilização prévia de CY pode reduzir a resposta ao omz. Com este pressuposto, realizamos um estudo retrospectivo onde avaliámos um grupo de 28 doentes com UCE moderada a grave, resistente a anti-H1 que efetuaram o tratamento com omz, sendo este tratamento eficaz, apesar de 23 destes doentes terem realizado previamente tratamento com CY, não corroborando com os dados mencionados anteriormente. Este grupo, cujas características se aproximam das habitualmente descritas nos grupos de doentes com UCE moderada a grave corresponde a uma amostra representativa, em que os doentes foram avaliados simultaneamente. ^{13,14,15,16}

Nesta amostra, predominava o sexo feminino 89.3% (25) e a maioria 39.3% (11) situava-se na faixa etária entre os 40 e os 49 anos (média de 47.61±13.60), como é habitual na UCE.¹⁷ Em 29.6% dos casos a doença iniciou-se abaixo dos 30 anos ou entre os 40 e 49 anos (média 40.30±16.57), idade diferente dos estudos que referem uma incidência entre os 20 e os 40 anos.¹⁸ A grande maioria dos doentes tinha uma evolução longa da sua UCE, acima dos 5 anos e até acima dos 35 anos, como pontualmente referido numa percentagem pequena de UCE resistentes a anti-H1.^{19,20} A elevada presença de angioedema nestes doentes 82.1% (23) é superior ao encontrado noutros estudos. ^{8,7,16,21} assim como na urticária desencadeada pela pressão, 21.4% (6), ⁹ o que sugere a inclusão em formas mais graves de urticária.²² Este facto também é comprovado pelo grande número de fármacos previamente utilizados no tratamento destes doentes (anti-H2, imunoglobulinas endovenosa, imunomoduladores como azatioprina, metotrexato, sulfona, hidroxicloroquina e

colchicina). A elevação da PCR em 47.9% (15) dos casos, percentagem superior ao habitualmente referido,¹³ pode também apoiar a maior gravidade dos nossos casos.

Os anticorpos anti-nucleares e anticorpos anti-tiroideus negativos respectivamente em 64.3% (18) e em 57.1% (16), diferem com a maioria dos estudos ^{16,23,24}, o que pode significar que estes doentes que necessitaram de omz por não terem respondido à CY representam um subgrupo em que é menor a frequência de urticária com autoimunidade tipo II e em que é melhor a resposta à CY. ²⁵ Em relação aos valores de IgE no início do tratamento que eram superiores a 100UL/ml em apenas 12 de 25 doentes subiram para valores muito superiores em 14 dos 15 doentes em que este dado está registado, o que está de acordo com os estudos em que os valores de IgE sobem após um mês de tratamento com omz. Este facto está relacionado com boa resposta ao tratamento como observado no presente estudo.²³

Relativamente à eficácia da CY saliento o facto do abandono do fármaco por 7 doentes, por reacções adversas e dos restantes 16, metade destes, continuarem a apresentar valores elevados de UAS7, valores maiores que 16 contrariamente ao citado em vários artigos.^{26,27,28}

A maioria dos estudos afirma que a CY é segura e eficaz na UCE, mas em doses baixas e períodos curtos, pois aumentando a dose de CY, mais efeitos adversos aparecem.^{29,28} Neste estudo surgiram reacções adversas num número significativo de doentes 51.9% (12). Este número é superior ao habitualmente referido na UCE de 8%,³⁰ pois neste estudo foram analisados, maioritariamente os doentes que efetuaram tratamento com CY, mas como não obtiveram resposta e/ou sofreram efeitos adversos foi necessário recorrer ao omz. A HTA é um efeito adverso conhecido de CY,³¹ e no presente estudo a inclusão de pacientes já com HTA (ainda que controlada) justifica certamente o elevado número de reacções adversas observadas. A percentagem da população com hipertensão arterial (17.4%) foi inferior a outros estudos em que se usou CY.³⁰ As infeções bacterianas ou virais observados em 8.7% (2) doentes são conhecidas e devidas aos efeitos imunossupressores do fármaco.³² Todos os efeitos foram reversíveis com a suspensão do fármaco, mas podem ser uma limitação muito significativa à utilização de CY.

Vários estudos referem o omz como um fármaco eficaz no tratamento da UCE, em doentes resistentes a anti-H1.^{2,13,1} As boas respostas do presente estudo 67.9% (19), documentadas com a redução muito significativa ou até anulação do UAS7 são semelhantes às referidas noutros estudos que oscilam entre os 61.5% e 70.4 %.^{13,16} De notar que a urticária espontânea ficou completamente controlada durante vários meses sem necessidade de outra terapêutica.^{13,16} O angioedema, que habitualmente não é avaliado de forma individualizada noutros estudos, resolveu a par da urticária em todos os doentes respondedores. Não foram utilizadas no presentes estudo escalas mais precisas para avaliar o angioedema, como o AAS7 (*angioedema activity score 7 days*) ou AE-QoL (*angioeema quality of life*) que não estão ainda validadas em língua portuguesa.

A resposta terapêutica ocorreu logo no 1º mês de tratamento num número muito significativo de doentes,mas esta foi aumentando ao longo dos 6 meses,apoiando a proposta de prolongar o tratamento pelo menos até aos 6 meses, quando não há melhoria ao fim de um mês de tratamento.¹³ Salientamos que 6 dos nossos doentes responderam de igual forma ao omz negativamente ao valores de UAS7 após o 1º mês de tratamento e cerca de 57.2% (16) passaram a apresentar valores iguais ou inferiores a 6. Ao fim de 12 meses, 77.8% (14) doentes continuavam a apresentar valores de UAS7 entre 0 e 20; ao fim de 24 meses, 81.2% (13) doentes apresentavam valores de UAS7 entre 0 e 12 e ao fim de 36 meses, 77.8% (7) doentes apresentavam valores de UAS7 entre 0 e 16. Os doentes que foram abandonando o tratamento,14,30%,(2), ao fim do 1º mês e 4, ao fim do 6º mês; em 2 ao fim de 9 e 24 meses foi por eficácia do mesmo. Há um caso de abandono por ineficácia do mesmo, ao fim de 4 meses.Nos 14.30% (2) doentes que suspenderam o tratameto por eficácia aos 9 e 24 meses, sem manifestações da doença entre 12 e 39 meses. Ao 36º mês de avaliação estavam em tratamento, apenas 9 doentes dos 28 iniciais e 77.8%(7), evidenciaram baixos valores de UAS-7 que variaram entre 0 e 16. A resposta ao tratamento com omz foi boa para a maioria dos doentes, 67.9% (19), como parcial para 25.0% (7) doentes e não houve resposta para 7.1% (2) dos doentes, um deles com um curto período de tratamento (2 meses) como se verifica na maioria dos estudos.^{13,16,33}

Relativamente à comparação da eficácia do tratamento com OMZ em função do facto de o doente ter sido previamente medicado com CY apenas revela diferença estatisticamente significativa ($p=0.042$) aos 6 meses de tratamento, mas salientamos o exíguo número de doentes que não fez tratamento prévio com CY (3). Devido ao facto de as restantes diferenças de eficácia entre os dois grupos não serem significativas, julgamos poder afirmar que não existem evidências de que a medicação anterior com CY condicione a eficácia do tratamento com OMZ o que não está de acordo com dados gerais publicados referentes à utilização de omalizumab.

Em relação à eficácia do tratamento com OMZ e a idade do doente há correlações estatisticamente significativas após os 6 meses de tratamento o que nos leva a inferir que a eficácia do tratamento com OMZ, tende a aumentar com a idade do doente no início do tratamento e também com a idade de início da UCE.³⁴

Em relação à relação entre os valores de PCR e a eficácia do tratamento com OMZ o estudo não mostrou tendência significativa para que os doentes com valores de PCR mais elevados tenham menor eficácia contrariamente a estudos anteriores.⁵

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo que corrobora a eficácia do omz numa percentagem significativa de doentes com UCE e a sua segurança, tem contudo várias limitações. As maiores devido ao facto de ser um estudo retrospectivo em que alguns dados estão ausentes no registo dos processos e não haver um grupo de controlo nem randomização ou dupla ocultação na condução do estudo. Nalguns casos estão em falta dados referentes idade início, tempo de evolução da doença e parâmetros analíticos como PCR e IgE antes de iniciar o tratamento e um mês após tratamento. Relativamente aos dados UAS7 salientamos a relativa subjectividade desta escala ou o seu preenchimento incorreto pelos pacientes o que poderá ter tido alguma influência na avaliação da eficácia. Contudo, na ausência de marcador biológico de atividade da urticária, o UAS7 é a escala de gravidade da UCE mais frequentemente utilizada.⁹ Poderíamos, contudo, ter complementado estes dados com outras escalas preenchidas simultaneamente pelo doente, nomeadamente as que avaliam a qualidade de vida (Cu2-QoL e DLQI), a intensidade do angioedema (AAS7-*angioedema activity scores*) ou controlo da UCE (UCT-*urticaria control test*), mas estas escalas também possuem alguma subjectividade e ainda não estão validadas na língua portuguesa.

Salientamos ainda a reduzida dimensão da amostra total e sobretudo do número de doentes sem tratamento prévio com CY e em cada um dos grupos de boa resposta, resposta parcial e sem resposta, o que dificulta a identificação de diferenças com significado estatístico e que poderiam dar orientações sobre os subtipos de UCE com diferentes respostas ao omz.

CONCLUSÃO

Neste estudo o omz, em dose de 300 mg/kg de peso por dia, mostrou ser rapidamente eficaz em cerca de 57.2% dos doentes com urticária moderada a severa resistentes a anti-H1 e/ou outros fármacos propostos no tratamento da UCE. A sua eficácia pode ser observada logo nas primeiras 4 semanas de tratamento, subindo para 73.15% ao 3º mês de tratamento e atingindo a máxima eficácia ao 24º mês de tratamento para 81.2%. Há, contudo necessidade de prolongar o tratamento pois com a tentativa de suspensão ou espaçamento das doses há recidiva, o que motiva tratamentos muito longos observados no presente estudo.

Salientamos a baixa taxa de insucessos terapêuticos ou de resposta insatisfatória. Foram encontrados dois marcadores preditivos de boa resposta ao omz, entre os parâmetros que avaliamos, sendo estes a idade do doente (quanto maior a idade do doente, maior a eficácia) e a idade de início da UCE, (uma vez que quanto maior a idade de início da doença maior a eficácia do tratamento), o que não tem sido descrito na literatura.

No presente estudo a utilização prévia de CY, que revelou um perfil de segurança inferior ao omz, não parece interferir de forma significativa na resposta ao omz, o que não está de acordo com dados gerais publicados referentes à utilização de omalizumab.

Posto isto, o omz será a escolha preferencial devido a sua eficácia e perfil de segurança, não requerendo monitorização da função renal e da tensão arterial apesar dos custos mais elevados relativos à cicloporina. Um outro aspeto a favor do omz é a sua posologia, sendo esta apenas na forma de uma injeção subcutânea mensal, contribuindo para a substancial adesão terapêutica por parte dos doentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, directa ou indirectamente, contribuíram para que este estudo se tornasse possível.

Mas não posso deixar de retirar o devido valor a certas pessoas, que pela sua importância e desempenho, tomaram um lugar muito especial na minha consideração. Espero poder continuar a ter estas pessoas ao meu lado, por mais alguns anos.

À minha família e, em especial, à minha mãe, pai e namorado, agradeço pelo apoio incondicional e paciência que demonstraram ao longo da realização do trabalho;

À minha orientadora, Professora Doutora Margarida Gonçalo, um agradecimento genuíno pela sua total disponibilidade, prontidão e partilha de conhecimentos que contribuíram para o meu interesse em Dermatologia.

Ao Dr. João Marques um agradecimento pela colaboração no tratamento estatísticos de resultados e da disponibilidade para esclarecer as minhas questões.

À Dra. Helena Donato um agradecimento especial pelo apoio bibliográfico.

Aos meus amigos pela presença, motivação, paciência, compreensão e auxílio nos momentos de maior contrariedade, em especial, à Magna Vales, Joana Marta Simões e Rita Rosa.

A todos que se dispuseram a participar no estudo, pela simpatia, disponibilidade, desembaraço e paciência com que se dedicaram;

A todas estas pessoas deixo o meu mais sincero, MUITO OBRIGADO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa C, Gonçalo M, Andrade P, Azevedo F, Barbosa MP, Bastos PM, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da urticária crónica espontânea: Recomendações em português. *Acta Med Port.* 2016;29(11):1–2.
2. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Abdul Latiff, A. H., Baker, D. L., Ballmer-Weber, B. K. Maurer M. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–414.
3. Costa AC, Campina S, Andrade P, Filipe P, Guilherme A, Gonçalo M. Educação Médica Contínua Urticária Crónica - Do Diagnóstico ao Tratamento Chronic Urticaria – From Diagnose to Treatment Educação Médica Contínua. *Rev SPDV.* 2016;74(October):315–25.
4. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2015;5(1):1–8.
5. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):19–36.
6. Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: An approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(1):1–5.
7. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):184–90.
8. Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment

- Considerations. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(6):477–82.
10. Khalaf A LW, T. J. Current advances in the management of urticaria. *Arch Immunol Ther Exp.* 2008;56 (2):103–14.
 11. Ferrer M, Bartra J, Giménez-Arnau A, Jauregui I, Labrador-Horrillo M, Ortiz de Frutos J, et al. Management of urticaria: Not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4):731–43.
 12. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: Tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(S3):38–44.
 13. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalo M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(7):735–42.
 14. Metz M, Torene R, Kaiser S, Beste MT, Staubach P, Bauer A, et al. Omalizumab normalizes the gene expression signature of lesional skin in patients with chronic spontaneous urticaria : A randomized , double - blind , placebo - controlled study. 2018;(January).
 15. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics.* 2017;7(5):1266–76.
 16. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202–9.
 17. Asero R, Pinter E, Marra AM, Tedeschi A, Cugno M MA. Current challenges

- and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:1073–82.
18. Costa AC, Pinto PL, Apetato M, Andrade P, Guilherme A, Gouveia MP, et al. Doente com urticária crónica : diagnosticar e tratar melhor. *Psotgraduate Med.* 2016;45:47–54.
 19. 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 Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011;66(3):317–30.
 20. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E, Maurer M. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(S3):3–11.
 21. Jorg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, Coslovsky M, Stalder O, Pichler W HO. Effect of omalizumab on basophilis in chronic urticaria patients. *J Clin Exp Allergy.* 2015;
 22. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J BJ. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *Allergy Clin Immunol Pr.* 2015;3:400–7.
 23. Ragip Ertas MD, Kemal Ozyurt MD, Mustafa Atasoy MD, Tomasz Hawro MD MMM. The clinical response to omalizumab in CSU patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy.* 2017;73(3):705–12.
 24. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Tedeschi A MA. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in

- chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;1–3.
25. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;199–200.
 26. Kanokvala Kulthanan, MD, Pichanee Chaweekulrat, MD, Chulaluk Komoltri DrPH, Saowalak Hunnangkul PhD , Papapit Tuchinda, MD , Leena Chularojanamontri, MD, Marcus Maurer M. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;6(2):586–99.
 27. Sayuri Toda, Shunsuke Takahagi, Shoji Mihara MH. Six Cases of Antihistamine-Resistant Dermographic Urticaria Treated with Oral Ciclosporin. *Allergol Int*. 2011;60(4):547–50.
 28. Boubouka C, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos P, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin a: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):50–4.
 29. Troj TD K DA. Calcineurine inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:412–20.
 30. 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.
 31. Termeer C, Staubach P, Kurzen H, Stromer K, Ostendorf R MM. Chronic spontaneous urticaria-a management pathway for patients with chronic

- spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:419–28.
32. Maurer M, Vena GA, Cassano N ZT. Current and future therapies for treating chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1131–9.
 33. Nettis E MD, Cegolon L MD, PhD, MSc, Di Leo E MD, Lodo Rizzini F MD, Detoraki A MD WCGM. Omalizumab chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:474–8.
 34. Curto-Barredo L; Archilla LR; Vives GR; Pujol RM and Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standar Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:641–7.