

Prática clínica com omalizumabe em 134 pacientes com urticária crônica espontânea refratária: experiência de centro único^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A urticária crônica espontânea (UCE) é uma doença de alto impacto em termos de custos para o sistema de saúde, bem como redução do desempenho no trabalho e na vida social e grave deterioração da qualidade de vida. Os anti-histamínicos de segunda geração (AHsg) são utilizados nas primeiras etapas do tratamento da UCE por serem acessíveis e seguros, mas cerca de metade dos pacientes é resistente aos anti-histamínicos.¹ O omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE, é tratamento caro mas promissor em pacientes com UCE resistente, em razão de sua eficácia e segurança no uso em longo prazo.² A dose aprovada de omalizumabe em UCE resistente é de 300 mg a cada quatro semanas. Recente diretriz internacional recomenda ajustar a dose e o intervalo de acordo com o nível de controle da urticária.³

Foram avaliados os resultados do tratamento em longo prazo em uma grande coorte de pacientes com UCE resistente que iniciaram o tratamento com omalizumabe 300 mg/quatro semanas. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos. Os pacientes que receberam pelo menos três doses de omalizumabe entre outubro de 2014 e janeiro de 2021 foram incluídos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local da Faculdade de Medicina, de acordo com a Declaração de Helsinque.

Neste estudo, o controle da UCE foi ajustado de acordo com o grau de redução dos sintomas relatados pelo paciente e registrados pela avaliação médica: redução $\geq 90\%$, bem controlado; redução de 30% a 89%, moderadamente controlado; $< 30\%$ de redução, mal controlado; livre de prurido e pápulas, remissão completa.

Foram incluídos 134 pacientes; 86 mulheres (64,2%) e 48 homens (35,8%) com idade entre 19 e 71 anos (média, $42,4 \pm 13,1$ anos). A duração mediana dos sintomas de urticária antes do omalizumabe foi de 17,5 meses (1 a 425 meses; [tabela 1](#)).

No total, 113 (84,3%) pacientes obtiveram remissão completa ou sintomas de urticária bem controlados, 17 (12,7%) tiveram controle moderado e quatro (3%) apresentaram sintomas mal controlados.

O número de tratamentos continuados com omalizumabe na dose de 300 mg/quatro semanas foi ≤ 6 , 7-15 e ≥ 16 doses para 56/134 (42%), 55/134 (41%) e 23/134 (17%) pacientes, respectivamente ([tabela 2](#)). No total, a redução da dose ou o prolongamento do intervalo foi tolerado por 53/134 pacientes (39,5%), enquanto a dose aumentou em

7/134 pacientes (0,05%). Vale ressaltar que foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o índice de massa corporal (IMC) dos pacientes que toleraram a redução da dose para 150 mg (24/134), os que continuaram com 300 mg (98/134) e os que aumentaram a dose para 450-600 mg (7/134; mediana, kg/m^2 , 23, 27,4 e 29, respectivamente; teste de Kruskal-Wallis; $p = 0,047$). Além disso, os pacientes que toleraram redução para 150 mg tinham peso corporal menor estatisticamente significante do que aqueles que continuaram com 300 mg e os que aumentaram para 450-600 mg (mediana, kg , 63, 75 e 75, respectivamente; teste de Kruskal-Wallis; $p = 0,040$).

Uma razão de 71/134 pacientes (53%) descontinuou omalizumabe ao final do período de seguimento, dos quais 65 alcançaram bom controle da urticária ou remissão completa e seis em decorrência da falta de resposta ao medicamento. Os pacientes que descontinuaram o tratamento em cada um dos três grupos, independentemente do número de tratamentos com omalizumabe com 300 mg/quatro semanas, voltaram a ser tratados com omalizumabe após a mesma duração (mediana, cinco meses) por recorrência dos sintomas (teste de Kruskal-Wallis; $p = 0,93$). Os pacientes tratados novamente responderam ao omalizumabe de modo semelhante à sua resposta inicial.

É interessante notar que a duração dos sintomas de urticária antes do omalizumabe foi fraca, mas positivamente correlacionada com a do omalizumabe 300 mg/quatro semanas alcançada pelos pacientes (correlação de classificação de Spearman, $r = 0,231$; $p = 0,01$). Além disso, pacientes com histórico de terapia imunossupressora receberam omalizumabe 300 mg/quatro semanas a mais do que aqueles sem histórico (mediana de dez vs. seis doses, teste U de Mann-Whitney; $p < 0,001$). Não houve relação entre angioedema concomitante ou urticária induzida e duração do tratamento com omalizumabe 300 mg/quatro semanas.

Não foram observados efeitos colaterais graves, mas sim efeitos colaterais leves, que se resolveram espontaneamente em poucos dias.

Este estudo observacional de prática clínica confirmou que o omalizumabe é agente seguro e eficaz em pacientes com UCE resistente à AHsg.^{4,5} Os resultados do presente estudo revelaram que um subconjunto de pacientes com UCE resistente que iniciaram tratamento com omalizumabe 300 mg/quatro semanas obteve bons resultados – sintomas de urticária controlados em curto período de tempo e duração geral do tratamento menor nesses pacientes. Entretanto, em pacientes que receberam omalizumabe 300 mg/quatro semanas por mais de seis doses, a duração do tratamento pode exceder um a três anos. Foi demonstrado que sintomas de urticária de longa duração antes do omalizumabe e história de terapia imunossupressora sistêmica prolongam a duração do tratamento com omalizumabe 300 mg/quatro semanas. Da mesma maneira, alguns autores propuseram que sintomas de UCE de longa duração antes da administração de omalizumabe e história de terapia imunossupressora sistêmica estão associados a resultados desfavoráveis do tratamento.⁶⁻⁸ Portanto, a adição imediata de omalizumabe no curso inicial da UCE resistente à AHsg pode encurtar a duração total da terapia com omalizumabe reduzindo o risco de duração prolongada da atividade da urticária.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.06.003>

[☆] Como citar este artigo: Akdaş E, Adışen E, Öztaş MO, Aksakal AB, İlter N, Gülekon A. Real-life clinical practice with omalizumab in 134 patients with refractory chronic spontaneous urticaria: a single-center experience. *An Bras Dermatol.* 2023;98:244-6.

^{☆☆} Trabalho realizado na Gazi Medical University, Ankara, Turquia.

Tabela 1 Características basais de pacientes com urticária crônica espontânea refratária incluídos no estudo

Pacientes	Total (n = 134)
<i>Diagnóstico, n (%)</i>	
UEC	107 (80)
UEC + UCI	27 (20)
<i>Idade, média ± DP</i>	42,4 ± 13,1
<i>Sexo, n (%)</i>	
Feminino	86 (64,2)
Masculino	48 (35,8)
<i>Angioedema, n (%)</i>	71 (53)
<i>Média da idade ao início ± DP</i>	37,3 ± 13,4
<i>Duração dos sintomas de urticária antes do OMA, meses, mediana (intervalo)</i>	17,5 (1-425)
<i>Medicamentos anteriores para UEC, exceto anti-histamínico, n (%)</i>	
Corticosteroides sistêmicos	70 (52,2)
Ciclosporina	11 (8,2)
Doxepina	11 (8,2)

UCE, urticária crônica espontânea; UCI, urticária crônica induzida; DP, desvio padrão; OMA, omalizumabe.

Tabela 2 Características clínicas do omalizumabe em 134 pacientes com urticária crônica espontânea refratária

Número de doses continuadas com OMA 300 mg/quatro semanas	Primeiro grupo ≤ 6 doses	Segundo grupo 7-15 doses	Terceiro grupo ≥ 16 doses	p-valor
<i>Pacientes, n (%)</i>	56 (42)	55 (41)	23 (17)	
<i>Duração da urticária antes do OMA, meses, mediana (intervalo)</i>	10,5 (3,2-43,7)	18 (6-62)	48 (8-120)	
<i>Número total de doses do OMA, n, mediana (intervalo)</i>	6 (3-28)	13 (7-36)	27 (16-78)	< 0,001 ^a
<i>Duração total do tratamento com OMA, meses, mediana (intervalo)</i>	6,5 (3-44)	13 (7-50)	32,5 (16-72)	< 0,001 ^a
<i>Mudanças de doses e intervalos, n (%)</i>				
Sem alteração (300 mg/quatro semanas)	25 (18,7)	35 (26,1)	14 (10,4)	
Intervalos estendidos (300 mg/cinco semanas <)	19 (14,2)	8 (6)	2 (1,5)	
Dose reduzida (150 mg/quatro semanas)	11 (8,2)	8 (6)	5 (3,7)	
Dose aumentada (450-600 mg/quatro semanas)	1 (0,7)	4 (3)	2 (1,5)	
<i>Pacientes que continuaram com o OMA, n (%)</i>	22 (16,4)	30 (22,3)	11 (8,2)	
<i>Pacientes que descontinuaram o OMA, n (%)</i>	34 (22,3)	25 (18,6)	12 (8,9)	
<i>Doença recorrente, n (%)</i>	9 (6,7)	14 (10,4)	5 (3,7)	
<i>Tempo para recorrência, meses, mediana (intervalo)</i>	5 (3,5-25)	5 (3-11)	5 (4-7)	

UCE, urticária crônica espontânea; UCI, urticária crônica induzida; DP, desvio padrão; OMA, omalizumabe.

^a p-valor significativo ao nível de p < 0,05.

Curiosamente, vale ressaltar que, apesar de estudos controlados randomizados terem relatado que 300 mg de omalizumabe por mês era a dose mais eficaz, independentemente do peso do paciente,² o presente estudo mostrou que pacientes com baixo peso corporal e IMC mantiveram o controle sintomático com a dose de 150 mg. Semelhante aos resultados do presente estudo, alguns autores também associaram o uso de doses mais baixas, que geralmente eram determinadas pelo peso corporal dos pacientes.^{9,10} Esses achados sugerem que o IMC pode ser preditor valioso para o ajuste da dose de omalizumabe.

Além disso, a recorrência dos sintomas em uma mediana de cinco meses após a descontinuação do tratamento, independentemente do número de doses de omalizumabe 300 mg/quatro semanas, sugere que permanecer na dose inicial por muito tempo não contribui para a remissão.

A esse respeito, os autores sugerem que, uma vez que os sintomas estejam bem controlados em pacientes com

UCE começando com a dose de omalizumabe 300 mg/quatro semanas, a redução da dose ou o prolongamento gradual do intervalo podem ser tentados. Essa estratégia pode proporcionar controle precoce da remissão espontânea, com a possibilidade de prolongamento do tratamento em pacientes que dele necessitem, além de boa relação custo-efetividade. Além disso, o controle sintomático em pacientes com UCE refratária com baixo peso e/ou IMC pode ser alcançado com 150 mg, o que pode facilitar o acesso ao omalizumabe, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde a aquisição do medicamento biológico é difícil.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Elçin Akdaş: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo, análise estatística.

Esra Adışen: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Murat Orhan Öztaş: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Ahmet Burhan Aksakal: Revisão crítica do manuscrito.

Nilsel İlter: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Ayla Gülekon: Revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a submissão desse manuscrito. Os resultados não foram publicados anteriormente e não estão sendo considerados para publicação em nenhum outro periódico.

Conflito de interesses

Nenhum.

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. Larenas-Linnemann DE, Parisi CA, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherrez-Ojeda I, Cherrez A, et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:33.
3. Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734–66.
4. Zhao Z-T, Ji C-M, Yu W-J, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1742–50, e4.

5. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:425–48.
6. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *The British journal of dermatology*. 2016;175:404–6.
7. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, Shichter-Confino V, Mahlab-Guri K, Graif Y, et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1743–5.
8. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Rizzini FL, Detoraki A, Canonica GW, et al. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:474–8.
9. Metz M, Ohanyan 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.
10. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Likitwattananurak C, Ungaksornpairote C. Omalizumab therapy for treatment of recalcitrant chronic spontaneous urticaria in an Asian population. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:160–5.

Elçin Akdaş , Esra Adışen , Murat Orhan Öztaş , Ahmet Burhan Aksakal , Nilsel İlter  e Ayla Gülekon 

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Gazi Medical University, Ankara, Turquia

Autor para correspondência.

E-mail: mdelcinakdas@gmail.com (E. Akdaş).

Recebido em 21 de janeiro de 2022; aceito em 11 de junho de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.12.018>

2666-2752/ © 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).