



# Anti-IgE na urticária crônica

*Anti-IgE in chronic urticaria*

Solange Oliveira Rodrigues Valle, MD, PhD<sup>1</sup>; Sergio Duarte Dortas Júnior, MD, MSc<sup>2</sup>;  
Soloni Afra Pires Levi, MD<sup>2</sup>; Alfeu Tavares França, MD, PhD<sup>2</sup>

## RESUMO

A urticária é uma condição frequente; consiste de lesões eritematopapulosas pruriginosas, isoladas ou agrupadas, fugazes, geralmente circulares, podendo variar em forma e tamanho. Convencionalmente, a urticária pode ser dividida, quanto a sua duração, em duas formas: aguda e crônica. Na forma crônica as lesões estão presentes diariamente ou quase diariamente, permanecendo menos de 24 horas na maior parte dos casos, durante um período superior a seis semanas, frequentemente tendo impacto na qualidade de vida. A anti-IgE é um anticorpo monoclonal humanizado aprovado para o uso em asma de difícil controle. Atualmente, várias linhas de evidência indicam que a anti-IgE pode ser benéfica no tratamento da urticária espontânea crônica e física. Neste artigo revisamos as principais e atuais publicações sobre o uso de anti-IgE para o tratamento da urticária crônica refratária aos tratamentos convencionais. Outros estudos ainda são necessários para melhor compreender os mecanismos envolvidos na resposta favorável a esta terapia.

**Descritores:** Urticária crônica, anti-imunoglobulina E (IgE), urticárias físicas, angioedema, mastócitos.

## ABSTRACT

Urticaria is a common condition, consisting of fleeting erythematopapulous pruritic lesions, appearing isolated or grouped, usually circular, but varying in shape and size. Conventionally, hives can be divided into acute and chronic, according to their duration. In the chronic form, lesions are present daily or almost daily, remaining present for less than 24 hours in most cases, over a period longer than 6 weeks, usually with an impact on quality of life. Anti-immunoglobulin E (anti-IgE) is a humanized monoclonal antibody approved for use in difficult-to-control asthma. Currently, several lines of evidence indicate that anti-IgE antibodies can be beneficial in the treatment of chronic spontaneous and physical urticaria. In this paper, we review major and current publications on the use of anti-IgE for the treatment of chronic urticaria refractory to conventional treatment. Further studies are needed to better understand the mechanisms involved in the favorable response of chronic urticaria to this therapy.

**Keywords:** Chronic urticaria, anti-immunoglobulin E (IgE), physical urticarias, angioedema, mast cells.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ.
2. Serviço de Alergia do Hospital São Zacharias, Rio de Janeiro, RJ.

**Correspondência para:**  
Solange Oliveira Rodrigues Valle  
E-mail: rodriguesvalle@terra.com.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 30/09/2013,  
aceito em 26/11/2013.

## INTRODUÇÃO

A Imunoglobulina E (IgE) foi descoberta por dois grupos de pesquisadores, Ishizaka e Johansson, trabalhando em áreas diferentes. Sua importância ficou bem estabelecida em diversas enfermidades. A IgE é produzida por plasmócitos, tem vida média

curta e receptores em várias células inflamatórias. A concentração sanguínea é baixa, representando cerca de 0,004% do total de Imunoglobulinas (Ig) no sangue, e tem peso molecular de 190 kD. A ligação desta molécula a receptores específicos presentes nas superfícies celulares resulta em ativação e liberação de mediadores que atuam no processo inflamatório<sup>1</sup>.

Dois tipos de células especializadas envolvidas na resposta alérgica, mastócitos e basófilos, possuem receptores Fc específicos para a IgE. Os mastócitos são potentes células inflamatórias presentes em vários tecidos, principalmente em locais de grande exposição antigênica, expressam em sua superfície uma diversidade de receptores capazes de iniciar, ampliar e perpetuar processos inflamatórios, através da liberação de fatores solúveis e da interação com outras células imunoefetoras. A desgranulação mastocitária e o aumento da histaminemia são observados em vários tipos de urticária<sup>2</sup>.

A urticária é uma condição frequente, consiste de lesões pombosas pruriginosas, isoladas ou agrupadas, fugazes, geralmente circulares, podendo variar em forma e tamanho. Pode ser acompanhada de angioedema, e surgir espontaneamente ou após estímulos físicos. Convencionalmente, a urticária pode ser dividida, quanto a sua duração, em duas formas: aguda e crônica<sup>3</sup>. A Tabela 1 apresenta a classificação para uso clínico<sup>4</sup>. A urticária crônica é mais frequente em adultos, especialmente mulheres de meia idade. A duração do quadro clínico é variável. Em 50% dos casos permanece em torno de 12 meses, podendo, em 20% dos casos, persistir por mais de vinte anos<sup>5</sup>. Os pacientes com urticária crônica têm frequentemente a sua qualidade de vida alterada, decorrente de efeitos negativos sobre o sono, atividades diárias, vida escolar/profissional e interação social<sup>6</sup>.

Os consensos atuais concluem que o objetivo do tratamento é encontrar o completo alívio dos sintomas, e recomendam o uso de anti-histamínicos não sedantes como terapia de primeira linha. Nos pacientes que não respondem às doses habituais é recomendado o aumento da dose em até quatro vezes. Ainda, caso não haja controle adequado dos sintomas, sugere-se o uso de ciclosporina, dapsona, cloroquina, ou mesmo anti-IgE<sup>7-8</sup>.

A anti-IgE, molécula conhecida como Omalizumabe, é um anticorpo monoclonal humanizado aprovado para o uso em asma de difícil controle. Atualmente, várias linhas de evidência indicam que a anti-IgE pode ser benéfica no tratamento da urticária espontânea crônica e física<sup>9</sup>.

### ANTI-IgE: ESTRUTURA E FUNÇÃO

A anti-IgE, molécula conhecida como Omalizumabe, é um anticorpo monoclonal de 149 kD obtido através da técnica de DNA recombinante. O Omalizumabe é uma IgG1 monoclonal humanizada (95% humana e 5% murina) que se liga à IgE livre no soro, evitando a sua ligação aos seus receptores e consequentemente inibindo a resposta inflamatória induzida por alérgenos (independentemente da especificidade do alérgeno) e a regulação positiva dos FcεRI da superfície das células dendríticas, o que poderá inibir a apresentação de antígeno às células T<sup>10-15</sup>.

**Tabela 1 -** Classificação da urticária

Grupo	Subgrupo	Definição
<b>Urticária espontânea</b>	Urticária aguda	Lesões espontâneas < 6 semanas
	Urticária crônica	Lesões espontâneas > 6 semanas
<b>Urticária física</b>	Urticária de contato ao frio	Desencadeante: ar/água/vento frios
	Urticária por pressão tardia	Desencadeante: pressão vertical <sup>a</sup>
	Urticária de contato ao calor	Desencadeante: calor local
	Urticária solar	Desencadeante: luz ou radiação UV
	Urticária factícia/dermografismo	Desencadeante: pressão mecânica localizada <sup>b</sup>
	Urticária/angioedema vibratório	Desencadeante: estímulo vibratório, ex: britadeira
<b>Tipos especiais de urticária</b>	Urticária aquagênica	Desencadeante: água
	Urticária colinérgica	Desencadeante: aumento da temperatura corporal
	Urticária de contato	Desencadeante: contato com substâncias
	Urticária/anafilaxia induzida pelo exercício	Desencadeante: exercício físico

<sup>a</sup> As lesões surgem após um período de 3-8 h.

<sup>b</sup> As lesões surgem após 1-5 min.

Modificado de Zuberbier et al., 2006<sup>4</sup>.

O Omalizumabe foi aprovado em 2006 no Brasil com indicação para tratamento da asma alérgica grave persistente. Encontra-se disponível em frasco-ampola com 75 e 150 mg da droga. No Brasil, dispomos apenas da apresentação de 150 mg. Parece ser um fármaco seguro e bem tolerado. Estão descritos poucos eventos adversos, e a maior parte de caráter leve. As reações adversas mais frequentemente informadas durante os ensaios clínicos foram reações cutâneas no local da injeção e urticária. As primeiras incluem dor, eritema e prurido local, e ocorrem em torno de 40% dos pacientes; a urticária acontece em 4,9% dos casos<sup>16-17</sup>. Apesar do pequeno número de reações adversas descritas, uma grande barreira à adesão e ao emprego da anti-IgE em outras enfermidades são os custos elevados<sup>18</sup>.

A anti-IgE liga-se ao domínio Cε3 da IgE humana, bastante próxima da região de ligação da IgE aos receptores de alta e baixa afinidade (FcεRI e FcεRII, respectivamente), presentes em células inflamatórias (mastócitos, basófilos, eosinófilos). Assim, são formados pequenos complexos (trímeros ou hexâmeros de menos de 1000 kDa), biologicamente inertes (não ativam o Complemento), os quais são lentamente eliminados pelo sistema reticuloendotelial. Consequentemente, a anti-IgE reduz a quantidade de IgE livre que está disponível para desencadear a cascata alérgica<sup>19-21</sup>.

Ainda, o uso do Omalizumabe tem sido associado à redução do número de receptores FcεRI em células inflamatórias. Acredita-se que tal efeito é secundário à diminuição da IgE circulante. Estudos prévios observaram uma forte correlação entre a concentração sérica de IgE e a quantidade de receptores FcεRI presentes em basófilos, visto que a expressão de receptores tende a diminuir consideravelmente quando estas células são cultivadas na ausência de IgE<sup>22-24</sup>. O mesmo parece ocorrer em células maduras expostas a uma quantidade muito baixa de IgE, as quais costumam expressar uma quantidade muito reduzida de FcεRI. Um estudo farmacocinético verificou uma média de diminuição de receptores de 73%, com um máximo de inibição aos 14 dias de tratamento com Omalizumabe<sup>25</sup>.

Dados clínicos e laboratoriais sugerem que a anti-IgE atua por mecanismos múltiplos sobre outras células do sistema imune ainda não muito bem estudados. Sanchez-Machín et al. observaram o aumento da atividade de linfócitos TCD4+ no soro de pacientes com urticária crônica não autoimune que responderam ao uso de anti-IgE 300 mg a cada duas semanas. Lemoli et al. encontraram redução na ativação de linfócitos B, diminuição de TNF-alfa e de IL-4, e aumento da secreção de IFN-gama no soro de um outro paciente com urticária crônica idiopática tratado com Omalizumabe<sup>26-27</sup>.

Recentemente, Chan et al. verificaram que o Omalizumabe foi capaz de reduzir o número de células B viáveis

em tonsilas de crianças submetidas a tonsilectomia. Os pesquisadores concluíram ainda que esta droga parece reduzir a síntese de IgE por células B humanas através da inibição da IgE de membrana, e indução de um estado de anergia<sup>28</sup>.

## ANTI-IgE NA URTICÁRIA CRÔNICA

### Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação do Omalizumabe tem sido relacionado à sua ação anti-IgE no tratamento da asma. Os efeitos benéficos desta terapia para o tratamento de asma persistente moderada a grave já foram bem documentados<sup>29</sup>. Entretanto, desde 2005 tem sido relatada a eficácia desta droga no tratamento de outras enfermidades, dentre elas a urticária crônica<sup>30</sup>. O exato mecanismo de ação do Omalizumabe na urticária crônica não está totalmente elucidado, no entanto já existem várias explicações fisiopatológicas descrevendo porque o Omalizumabe parece ser uma opção adequada no tratamento dos pacientes com esta enfermidade.

Inicialmente foi demonstrado que o Omalizumabe reduz os níveis de IgE livre, assim como promove redução do FcεRI nos basófilos do sangue periférico<sup>31</sup>. Estudos anteriores também têm relatado que após o tratamento com Omalizumabe os mastócitos cutâneos demonstram uma mudança fenotípica e uma redução do FcεRI na superfície, embora em uma taxa menor que a observada nos basófilos do sangue periférico<sup>32</sup>. Saavedra & Sur concluíram que o tratamento com Omalizumabe reduz a expressão do FcεRI neste processo, o que temporalmente foi associado à melhora da urticária<sup>33</sup>.

Outros mecanismos de ação foram descritos, incluindo indução da apoptose de eosinófilos, regulação negativa de citocinas inflamatórias como IL-2 e IL-13, que interferem com o crescimento e função dos linfócitos T, assim como diminuição do fator de necrose tumoral alfa e a IL-4, que interferem com a ativação de células B e de seu *homing*, e aumento da síntese de IFN-gama<sup>27</sup>. Além disso, a melhora clínica é determinada também por um mecanismo independente de IgE, atribuída à diminuição na sobrevivência dos mastócitos e basófilos, o que explica porque os pacientes com baixos níveis desta imunoglobulina, uma situação comum em pacientes com urticária, obtêm melhora clínica com a utilização do Omalizumabe<sup>34</sup>. Outros estudos ainda são necessários para se melhor compreender o mecanismo da eficácia com esta nova modalidade de tratamento.

### Estudos clínicos

O uso da anti-IgE para o tratamento da urticária crônica tem se mostrado bastante eficaz e com bom

perfil de segurança. Vários ensaios clínicos e relatos de casos têm sido publicados nos últimos anos. Os dados mais relevantes destes estudos são apresentados na Tabela 2. Como se pode observar, a droga tem mostrado eficácia em todos os casos de urticária crônica, inclusive naqueles em que não se verifica a participação de IgE na sua fisiopatogenia.

### Posologia

A indicação de anti-IgE na urticária crônica está definida após todas tentativas das drogas preconizadas nos consensos, em doses eficazes, sem resultado clínico esperado.

A anti IgE está disponível em frasco-ampola contendo produto liofilizado que requer reconstituição com diluente para aplicação via subcutânea. A solução é levemente viscosa e requer administração lenta. Geralmente é administrada na região deltoide ou na coxa. Existem duas apresentações: 75 e 150 mg. Uma vez reconstituída, pode ser estocada até 4 horas em temperatura ambiente ou até 8 horas em ambiente refrigerado (2-8 °C). É absorvida lentamente após administração subcutânea, com pico de concentração no soro após 7 a 8 dias.

Não existe critério definido do cálculo da dose em urticária crônica, embora em alguns casos tenham sido seguidos os critérios de tratamento de asma, relacionando ao peso do paciente e a concentração basal de IgE (UI/mL). Na asma, a dose é de 0,016 mg/Kg por UI/mL de IgE, não devendo ultrapassar 1500 UI, sendo aprovada para pacientes com idade acima de 6 anos.

Seu uso tem se mostrado eficaz e a dose preconizada ainda é discutível, variando de 75, 300 a 600 mg/SC, preconizado a cada 2 a 4 semanas. A média na literatura tem sido 300 a 600 mg/dose, com relato de bons resultados. Romano et al. tentaram aumentar o intervalo das doses para mais de 4 semanas em 2 casos graves de urticária crônica e tiveram recaída clínica com reaparecimento das pápulas<sup>44</sup>. Entretanto, Ferrer et al. utilizaram intervalos variáveis de 300 mg de Omalizumabe, sendo bimensais em 5 pacientes e trimestrais em 3 pacientes, com bons resultados<sup>64</sup>.

O Omalizumabe tem uma vida média de 26 dias, com uma redução média de  $2,4 \pm 1,1$  mL/Kg/dia, sendo metabolizado pelo sistema reticuloendotelial. Tem sido observado que o efeito da droga se mantém durante meses. Não é necessário o ajuste da dose com relação à idade (12-75 anos)<sup>20</sup>.

O primeiro estudo randomizado foi restrito a pacientes que apresentavam IgE para peroxidase tireoidiana (27 pacientes tratados com anti-IgE e 22 com placebo). A média absoluta de regressão do escore de atividade da urticária, após 24 semanas de tratamento, foi 17,8 pontos

no grupo em tratamento ativo e 7,9 pontos no grupo placebo. Segundo os investigadores, 19 (70,4%) dos pacientes no grupo que recebeu tratamento com anti-IgE tiveram completa proteção para o desenvolvimento de urticária, comparados a 4% do grupo controle<sup>65</sup>.

Um estudo multicêntrico, duplo cego randomizado de fase III, placebo controlado, envolvendo 323 pacientes foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança do Omalizumabe em pacientes com idades entre 12 e 75 anos com urticária crônica idiopática moderada a grave, que permaneciam sintomáticos a despeito de terapia com anti-histamínicos. Pacientes foram randomizados para receberem três injeções subcutâneas, a intervalos de 4 semanas, de doses de Omalizumabe de 75 mg, 150 mg, 300 mg, ou placebo. A eficácia foi significativamente maior para as doses de 150 mg e 300 mg, sem efeito significativo com 75 mg. Houve diminuição do escore de gravidade do prurido, do número e tamanho de pápulas de urticária, e aumento do número de dias sem angioedema (somente no grupo que usou 300 mg), e redução do uso de difenidramina de resgate, sendo os efeitos mais marcantes para a dose de 300 mg. A proporção de pacientes que estavam completamente livres de urticária na 12ª semana foi de 10% no grupo placebo, 18% no grupo que recebeu 75 mg de Omalizumabe, 23% no grupo tratado com 150 mg, e 53% no grupo tratado com 300 mg de Omalizumabe. Não houve reações adversas graves ou fatais nos participantes do estudo<sup>66</sup>.

Estudo recente de fase III de maior duração avaliou a eficácia e segurança do tratamento com o Omalizumabe por um período de 24 semanas em pacientes com urticária crônica idiopática/espontânea persistente, apesar do uso de anti-histamínicos H1 em doses de até 4 vezes as doses aprovadas, antileucotrienos, ou ambos. Os pacientes foram randomizados para receber 6 injeções subcutâneas de 300 mg de Omalizumabe ou placebo, a cada 4 semanas, seguidas de período de observação de 12 semanas. Os resultados mostraram que o Omalizumabe foi bem tolerado e causou redução significativa de sinais e sintomas de urticária quando comparado ao placebo. Duzentos e noventa pacientes completaram o estudo (224 receberam Omalizumabe, 66 placebo). Nas avaliações de 12 semanas e de 24 semanas, houve diminuição do escore de gravidade do prurido, do número e tamanho das pápulas de urticária, além de maior número de dias sem angioedema e melhora da qualidade de vida. Um número significativamente maior de pacientes no grupo tratado com Omalizumabe estava completamente livre de urticária e prurido na 12ª semana de tratamento, comparado ao grupo placebo (34% versus 5%). Esta diferença se manteve significativa na avaliação após 24 semanas de tratamento com Omalizumabe. Entretanto, após o término do tratamento com Omali-

Tabela 2 - Ensaios clínicos e séries de casos publicados de pacientes com urticária crônica tratados com anti-IgE

Autor	Ano	Nº casos	Tipo de urticária	Dose	Comentários
<b>Relatos de casos / Série de casos / Ensaios clínicos não randomizados</b>					
Boyce <sup>35</sup>	2006	1	UCFr	375 mg/2 sem	Resposta completa em paciente de 12 anos
Spector et al. <sup>34</sup>	2007	3	2 UCI 1 UCA	Variável	Resposta completa nos 3 pacientes
Güzelbey et al. <sup>36</sup>	2008	1	UCS	150 mg/4 sem	Resposta completa na urticária solar
Godse <sup>37</sup>	2008	1	UCI	300 mg/4 sem	Resposta parcial em uma paciente de 45 anos
Metz et al. <sup>38</sup>	2008	1	UCCo	300 mg/2 sem	Resposta completa em um paciente de 25 anos
Otto et al. <sup>39</sup>	2009	1	UCCo	300 mg/4 sem	Resposta parcial
Magerl et al. <sup>40</sup>	2010	8	7 UCI 1 UPT	Variável	Resposta em todos os pacientes, em 6/8 resposta clínica completa
Vestergaard et al. <sup>41</sup>	2010	2	2 UCI	Variável	Resposta completa
Krause et al. <sup>42</sup>	2010	1	UCD	300 mg/2 sem	Resposta completa em uma paciente de 48 anos
Waibel et al. <sup>43</sup>	2010	1	UCS	400 mg/2 sem	Resposta parcial em um paciente de 16 anos
Romano et al. <sup>44</sup>	2010	2	2 UCI	400 mg/2 sem	Resposta completa em uma paciente de 53 anos
Bullerkotte et al. <sup>45</sup>	2010	1	UCS	300 e 450 mg/2 sem	Resposta completa em um paciente de 42 anos
Sabroe <sup>46</sup>	2010	1	UCCo	300 mg/2 sem	Sem resposta em um paciente de 27 anos
Bindsløv-Jensen et al. <sup>47</sup>	2010	1	UPT	150 mg/2 sem	Resposta completa associada a diminuição de desgranulação ao teste de ativação de basófilo
Al-Ahmad <sup>48</sup>	2010	3	3 UCA	300 mg/4 sem	Resposta nas 3 pacientes
Iemoli et al. <sup>47</sup>	2010	1	UCI	300 mg/2 sem	Resposta completa associada à diminuição do TNF-alfa e IL-4, e aumento de IFN-gama
Saavedra et al. <sup>22</sup>	2011	1	UCI	300 mg/2 sem	Resposta satisfatória associada à regulação negativa de 80% dos FcεRI
Goffik et al. <sup>49</sup>	2011	9	9 UCI	Variável	Resposta importante nos 9 pacientes
Metz et al. <sup>30</sup>	2011	7	2 UCS 1 UCCal 1 UCFr		
			1 UPT		Resposta completa em 5/7 pacientes (UCS, UCFr, UPT, UCD), resposta parcial em 1/7 paciente (UCD), sem resposta em 1/7 paciente (UCCal)
Godse <sup>51</sup>	2011	5	2UCD 5 UCI	300 mg/2-4 sem	Melhora importante em todos os pacientes
Sánchez-Machín et al. <sup>26</sup>	2011	1	1 UCI	300 mg/2 sem	Resposta completa associada ao aumento da atividade dos linfócitos T CD4+
Duchini et al. <sup>52</sup>	2011	1	1 UCS	150 mg/4 sem	Sem resposta em um paciente de 24 anos
Büyükoztürk et al. <sup>53</sup>	2012	14	2 AE 12 UCI	Variável	Melhora importante na atividade e qualidade de vida em todos os pacientes
Ivanskiy et al. <sup>54</sup>	2012	19	12 UCI 6 UCA		
			1 UPT	150 mg/2 sem	11/19 pacientes com resposta completa, 5/19 com resposta parcial e 3/19 pacientes sem resposta
Nam et al. <sup>55</sup>	2012	26	26 UCI	Variável	Resposta completa em 14/26 pacientes, e resposta parcial em 12/26
Brodská et al. <sup>56</sup>	2012	2	2 UCFr	300 mg/4 sem	Resposta completa em 1 paciente, e sem resposta em um paciente que apresentou reações leves à droga

AE: angioedema, UCA: urticária crônica autoimune, UCCal: urticária ao calor, UCCo: urticária crônica colinérgica, UCD: urticária crônica dermatografismo, UCFr: urticária crônica ao frio, UCI: urticária crônica idiopática, UCS: urticária crônica solar, UEC: urticária espontânea crônica, UPT: urticária por pressão tardia.

**Tabela 2 -** Ensaios clínicos e séries de casos publicados de pacientes com urticária crônica tratados com anti-IgE (continuação)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>N° casos</b>	<b>Tipo de urticária</b>	<b>Dose</b>	<b>Comentários</b>
Song et al. <sup>57</sup>	2013	16	16 UCE	150 mg/2-4 sem	Resposta completa em 4/16 pacientes (sem anti-IgE há 9 meses), 7/16 com resposta completa (em uso de anti-IgE) e 3 sem resposta
Lefèvre et al. <sup>58</sup>	2013	15	15 UCE	150-300 mg/4 sem	Melhora importante na qualidade de vida de 12/14 pacientes; 2/14 foram excluídos
Armengot-Carbo et al. <sup>59</sup>	2013	15	15 UCE	Variável	Após 3 meses, 3/15 com resposta total e 9/15 com resposta parcial
Le Moing et al. <sup>60</sup>	2013	3	3 UCfr	300 mg/2 sem	Após 6 meses, 8/10 pacientes com resposta completa e 2/10 com resposta parcial
Labrador-Horrillo et al. <sup>61</sup>	2013	110	110 UCE	Variável	Resposta completa nos 3 pacientes
Viswanathan et al. <sup>62</sup>	2013	19		Variável	Resposta completa em 90 pacientes, resposta parcial em 12 e ausência de resposta em 8 pacientes
					Resposta completa em 9/19, resposta parcial em 8/19 e 2/19 sem resposta.
					Nenhuma diferença estatística entre pacientes com UCA e não-UCA
<b>Estudos observacionais</b>					
Kaplan et al. <sup>63</sup>	2008	12	12 UCA	Variável	Resposta completa em 7/12 pacientes, 4/7 melhora importante e sem resposta em um paciente
Ferrer et al. <sup>64</sup>	2011	9	9 UCI	300 mg (dose única)	Resposta em todos os pacientes; 7/9 pacientes resposta clínica completa
<b>Ensaios clínicos randomizados placebo-controlados</b>					
Maurer et al. <sup>65</sup>	2011	27 casos 22 controles	27 UCA	Variável	IgE + anti-TPO Redução do desenvolvimento de lesões de urticária em 70,4% dos pacientes tratados com anti-IgE frente a 4,5% com placebo
Saini et al. <sup>9</sup>	2011	21 UCI 25 UCI 23 UCI 21 placebo	90 UCI	600 mg 300 mg 75 mg placebo	Melhora importante com 300 mg e 600 mg Falta de resposta com 75 mg
Maurer et al. <sup>66</sup>	2013	79 UCI 83 UCI 82 UCI 79 placebo	323 UCI	300 mg/4 sem 150 mg/4 sem 75 mg/4 sem placebo/4 sem	Melhora importante com todas as doses do fármaco
Kaplan et al. <sup>67</sup>	2013	252 UCI 84 placebo	336 UCI	300 mg/4 sem placebo	Perfil de segurança elevado e boa tolerabilidade

AE: angioedema, UCA: urticária crônica autoimune, UCCal: urticária ao calor, UCCo: urticária crônica colinérgica, UCD: urticária crônica dermatografismo, UCfr: urticária crônica ao frio, UCI: urticária crônica idiopática, UCS: urticária crônica solar, UEC: urticária espontânea crônica, UPT: urticária por pressão tardia.

zumabe, houve recorrência gradual dos sintomas, após período de aproximadamente 10 semanas, para níveis semelhantes àqueles observados no grupo placebo. A incidência de efeitos adversos foi semelhante tanto para o grupo tratado com Omalizumabe como para o grupo placebo<sup>67</sup>.

O anti-IgE parece ser bem tolerado. Ambos os grupos randomizados relataram pouco ou mais efeitos colaterais: diarreia, cefaleia, dismenorrea e infecção do trato respiratório superior, entretanto não diferia do grupo placebo<sup>54</sup>. As reações adversas mais frequentemente informadas durante os ensaios clínicos foram reações cutâneas no local da aplicação: dor, tumefação, eritema e prurido, ocorrendo em cerca de 40% dos casos. A

urticária ocorre em 4,9% dos casos. A reação adversa mais temível é a anafilaxia, e se deve à fração murina da estrutura do Omalizumabe (Tabela 3)<sup>20</sup>.

Em 2007, a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia criou o “Omalizumab Joint Task Force” (OJTF: *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology Executive Committees*) para o registro de anafilaxia com Omalizumabe e observou uma incidência de 0,2%. Comprovaram que cerca de 65% das reações foram nas 2 primeiras horas e nas 3 primeiras aplicações, sendo 14% dentro dos 30 minutos, depois da 4ª aplicação. De acordo com esta observação, foram estabelecidos os critérios de segurança descritos na Tabela 4<sup>20</sup>.

**Tabela 3 -** Reações adversas descritas com Omalizumabe

<b>Transtornos da pele e reações no local da aplicação</b>	
Frequentes	Dor tumefação e prurido
Pouco frequente	Fotosensibilização, urticária, <i>rash</i> e prurido
Rara	Angioedema
Não conhecida	Alopécia
<b>Transtorno do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Cefaleia
Pouco frequente	Síncope, parestesia, sonolência, náusea
<b>Transtorno gastrointestinal</b>	
Muito frequentes	Pirose
Frequentes	Dor abdominal superior
Pouco frequentes	Dispepsia, náusea, diarreia
<b>Transtorno do sistema imunológico</b>	
Raras	Anafilaxia, outros processos alérgicos graves
Não conhecidas	Doença do soro
<b>Infecções e infestações</b>	
Pouco frequente	Faringite
Rara	Infecção parasitária
<b>Transtornos do sangue</b>	
Não conhecida	Trombocitopenia idiopática grave
<b>Transtornos vasculares</b>	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, rubor
<b>Transtornos do aparelho respiratório</b>	
Pouco frequente	Broncoespasmo alérgico, tosse
Raro	Edema de laringe
Não conhecido	Vasculite granulomatosa alérgica (Síndrome de Churg Strauss)
<b>Transtornos musculoesqueléticos</b>	
Não conhecido	Artralgia, mialgia, tumefação articular
<b>Alterações do estado geral</b>	
Pouco frequente	Síndrome pseudogripal, edema nos braços, aumento de peso e fadiga

**Tabela 4-** Recomendações para aplicação do Omalizumabe segundo *Omalizumab Joint Task Force*

1. Obtenção de consentimento informado
2. Educação do paciente frente a reações anafiláticas
3. Proporcionar ao paciente adrenalina autoinjetável
4. Período de observação de 30 minutos após cada aplicação, podendo estender a 2 horas após as 3 primeiras aplicações
5. Período de observação de 30 minutos depois da 4ª aplicação. Entretanto, isto poderia ser modificado baseado em julgamento médico, após discussão dos riscos com o paciente

Modificado de Francés L, et al., 2013<sup>20</sup>.

### Experiência clínica

Paciente do sexo feminino, 49 anos, com urticária espontânea crônica autoimune há 6 anos, urticária por pressão tardia, e vasculite urticariforme (Escore = 6). Sem resposta aos tratamentos convencionais e alternativos (ciclosporina, dapsona, hidroxicroloquina, imunoglobulina humana), optou-se pelo uso de anti-IgE. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi administrada 300 mg por via subcutânea, e a dose repetida a cada 4 semanas. Houve regressão dos sintomas a partir de 4 horas após a primeira aplicação, tornando-se assintomática em 48 h (Escore = 0), e sem efeitos adversos. Após 4 meses assintomática houve tentativa de aumentar o intervalo entre as aplicações para 6 semanas, porém a paciente apresentou recidiva das lesões (Escore = 2). Optamos por retomar o esquema anterior. Encontra-se em acompanhamento há 9 meses mantendo-se assintomática, sem outra medicação.

### CONCLUSÃO

De acordo com os trabalhos publicados até o momento, o uso de anti-IgE em urticária espontânea crônica (UEC) e urticárias físicas refratárias tem mostrado excelente perfil de eficácia e segurança, com resposta positiva em média de 81%, e baixa percentagem (7%) de insucesso. A anti-IgE já está incluída como terceira linha terapêutica para a UEC, no *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines* e, recentemente, no *WAO guidelines*. Outros estudos ainda são necessários para melhor compreender os mecanismos envolvidos na resposta favorável a esta terapia, assim como determinar a dose ideal.

### REFERÊNCIAS

1. Parslow TG. Immunoglobulins & Immunoglobulin Genes. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds.). *Medical Immunology*. 10 ed. Lange Medical Books/McGrawHill; 2001. p. 95-114.
2. Black AK, Greaves MW. Urticaria and Angioedema. In: Kay AB (ed.). *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science Ltda; 1997. p. 1586-607.
3. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yungiger JW, Busse WW (eds.). *Allergy: principles and practice*. 4ed. St Louis: Mosby; 1993. p. 1553-80.
4. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al; EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006 Mar;61(3):316-20.
5. Kennard CD. Evaluation and treatment of urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*. 1995;15:785-801.
6. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, et al. The German version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy*. 2009;64:927-36.
7. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1427-43.
8. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansoategui IJ, et al. Diagnosis and Treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *WAO Journal*. 2012;5:125-47.
9. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:567-73.
10. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MABs*. 2009 May-Jun;1(3):237-46.
11. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab – a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs*. 2008;22(3):189-204.
12. <http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1815.pdf>.
13. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, et al. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008;6:4.
14. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):459-65.
15. Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1088-94.
16. Stokes J, Casale TB. Anti-IgE therapy. In: Adkinson NFJ, Bochner BS, Busse W, Holgate S, Lemanske RFJ, Simons FER, eds. *Middleton's allergy principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1679-89.
17. Berger W, Gupta N, McAlary M, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:182-8.
18. Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):670-84.
19. Presta L, Shields R, O'Connell L, et al. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J Biol Chem*. 1994;269:26368-73.
20. Francés L, et al. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.06.002>
21. Mirkina I, Schweighoffer T, Kricek F. Inhibition of human cord blood-derived mast cell responses by anti-Fc epsilonRI mAb 15/1 versus anti-IgE omalizumab. *Immunol Lett*. 2007;109:120-8.

22. Saavedra M, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:2.
23. Malveaux F, Conroy M, Adkinson N, et al. IgE receptor on human basophils: Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest*. 1978;62:176-81.
24. MacGlashan Jr D, McKenzie-White J, Chichester K, et al. In vitro regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils by IgE antibody. *Blood*. 1998;91:1633-43.
25. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcepsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:297-302.
26. Sánchez-Machín I, Iglesias-Souto J, Franco A, et al. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:11.
27. Iemoli E, Piconi S, Fusi A, et al. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: A case report. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20:252-4.
28. Chan MA, Gigliotti NM, Dotson AL, et al. Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE+ human B cells. *Clin Transl Allergy*. 2013 Sep 2;3(1):29.
29. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184-90.
30. Mankad VS, Burks AW. Omalizumab: other indications and unanswered questions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:17-30.
31. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. Downregulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
32. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan DW Jr, et al. Omalizumab induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:527-30.
33. Saavedra MC, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clinical and Molecular Allergy*. 2011;9:2.
34. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:190-3.
35. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1415-8.
36. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:1563-5.
37. Godse K. Omalizumab in severe chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(2):157.
38. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:247-9.
39. Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:333-7.
40. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:665-6.30.
41. Vestergaard C, Deleuran M. Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:443-4.
42. Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65(11):1494-5.
43. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, et al. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):490-1.
44. Romano C, Sellitto A, de Fanis U, et al. Maintenance of remission with low-dose omalizumab in long-lasting, refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:95-7.
45. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, et al. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010;65:931-2.
46. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):e127-9.
47. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. 2010;65:138-9.
48. Al-Ahmad M. Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria. *Ann Saudi Med*. 2010;30(6):478-81.
49. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, et al. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66(2):303-5.
50. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):177-80.
51. Godse KV. Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):444.
52. Duchini G, Bäumlér W, Bircher AJ, et al. Failure of omalizumab (Xolair®) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(6):336-7.
53. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, et al. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: A real life survey. *J Dermatol*. 2012;39(5):439-42.
54. Ivyskiy I, Sand C, Francis ST. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:19-26.
55. Nam YH, Kim JH, Jin HJ, et al. Effects of omalizumab treatment in patients with refractory chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(6):357-61.
56. Brodská P, Schmid-Grendelmeier P. Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: case reports. *Case Rep Dermatol*. 2012 Sep;4(3):275-80.
57. Song CH, Stern S, Giruparajah M, et al. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Feb;110(2):113-7.
58. Lefèvre AC, Deleuran M, Vestergaard C. A long term case series study of the effect of omalizumab on chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol*. 2013 May;25(2):242-5.
59. Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B, et al. Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. *Dermatol Ther*. 2013 May-Jun;26(3):257-9.
60. Le Moing A, Bécourt C, Pape E, et al. Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug;69(2):e99-e101.
61. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco R, 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 Sep;13(9):1225-8.
62. Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2013 Sep;34(5):446-52. [Abstract]
63. Kaplan AP, Joseph K, Mayjut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticarial with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:569-73.
64. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, et al. Omalizumab is effective in non autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1300-2.
65. 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;128:202-9.
66. 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 Mar 7;368(10):924-35. [Erratum in *N Engl J Med*. 2013 Jun 13;368(24):2340-1.]
67. 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 Jul;132(1):101-9.