



# Mecanismo de ação da terapia com omalizumabe na urticária crônica espontânea: há um papel para autoimunidade?

*Mechanism of action of the therapy with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: is there a role for autoimmunity?*

Luisa Karla de Paula Arruda, MD, PhD<sup>1</sup>; Juliana Augusta Sella, MD<sup>2</sup>; Thais Nociti Mendonça, MD<sup>3</sup>; Janaina Michelle Lima Melo, MD, PhD<sup>4</sup>; Mariana Paes Leme Ferriani, MD, PhD<sup>5</sup>

A eficácia da terapia anti-IgE com omalizumabe no tratamento de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), previamente conhecida como urticária crônica idiopática, tem sido amplamente demonstrada tanto por estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, de fase 3, e por análises sistemáticas da literatura, como por estudos de vida real<sup>1-4</sup>. O benefício clínico está presente não só com o controle das lesões de urticária como também do angioedema que acompanha a urticária crônica em 40% a 50% dos casos, comprometendo de forma marcante a qualidade de vida dos pacientes (Figura 1)<sup>5-7</sup>. Quando se considera o sucesso da terapia com omalizumabe em pacientes com UCE, um dos aspectos mais intrigantes é o fato de que a maioria dos pacientes com UCE não apresenta resposta IgE exuberante a alérgenos inalantes ou alimentares, e não associa o aparecimento dos sintomas com a exposição a alérgenos específicos, como observamos em pacientes com asma e rinite alérgicas, ou anafilaxia<sup>8</sup>. A capacidade do omalizumabe de baixar os níveis de IgE livre e diminuir receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI) na superfície de mastócitos e basófilos é bem estabelecida<sup>8-10</sup>. Estudos em pacientes com doenças alérgicas, particularmente asma alérgica, revelaram que a redução da liberação de mediadores inflamatórios requer uma redução de 95% no nível sérico de IgE total, para modificar a resposta alérgica via *down regulation* do FcεRI. Deste modo, a dosagem de omalizumabe para asma alérgica é determinada pelo nível de IgE total sérica e o peso do paciente, para atingir a redução na IgE livre. Por outro lado, a eficácia de dose fixa de omalizumabe de 300 mg a cada 4 semanas, aprovada para uso em pacientes com UCE, indica que a UCE não é uma doença clássica induzida por alérgenos<sup>8</sup>.

O mecanismo de ação que resulta no desaparecimento ou melhora dos sintomas de UCE com omalizumabe não é ainda totalmente compreendido. Uma chave para a compreensão deste enigma é entender o papel da autoimunidade na UCE e o papel da IgE na autoimunidade. Uma outra questão intrigante na resposta de pacientes com UCE é a existência de respondedores rápidos, que muitas vezes melhoram de forma dramática com desaparecimento dos sintomas logo após a primeira aplicação ou no período de um mês após a primeira aplicação, e de respondedores lentos, que requerem pelo menos 3 a 5 doses do omalizumabe para terem uma resposta<sup>11</sup>. Finalmente, um desafio atual é como quantificar de forma objetiva a atividade da urticária e/ou angioedema, o controle dos sintomas e o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes, e como avaliar de forma precisa a eficácia do tratamento instituído.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP.

**Correspondência para:**  
L. Karla Arruda  
E-mail: karla@fmrp.usp.br



**Figura 1** - Paciente com urticária crônica espontânea (UCE), em exacerbação pelo uso de inibidor da ciclooxigenase 1 (Dipirona). Teve urticária aguda prévia com cetoprofeno, 10 anos antes do surgimento da UCE (reprodução com permissão do paciente)

### URTICÁRIA CRÔNICA, AUTOIMUNIDADE, E IgE

Há uma forte correlação entre UCE e doenças autoimunes. Em um estudo envolvendo 12.778 pacientes com UCE, usando dados de período de 17 anos, foi mostrado que a chance de pacientes com urticária crônica apresentarem uma ou mais doenças autoimunes, em geral em até 10 anos de seu diagnóstico de urticária crônica, foi de 7,7 a 28,8 vezes mais alta que em indivíduos controle<sup>12</sup>. Estas doenças autoimunes incluíam hipotireoidismo, tireoidite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, doença celíaca e diabetes tipo I. Em estudo prospectivo de uma coorte de 100 pacientes com UCE por período de 10 anos, realizado por Diogini e cols. em nosso meio, doenças associadas estiveram presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com UCE. Infecções foram diagnosticadas em 29% dos pacientes (sífilis, parasitoses, *H. pylori*, infecção urinária, tuberculose, hepatites B e C); doenças autoimunes em 21% dos pacientes (tireoidite, artrite reumatoide e síndrome do anticorpo antifosfolípide); imunodeficiência primária em 4% (deficiência de IgA e de IgG2); e leucemia mieloide crônica em 1%<sup>13</sup>. Esses dados indicam que pacientes com urticária crônica teriam mais propensão a autoimunidade, e que em muitos pacientes com urticária crônica, a urticária parece ser a primeira ou única manifestação de autoimunidade<sup>8,14,15</sup>.

É conhecido já de longa data que autoanticorpos contra FcεRI e/ou IgE podem ter papel importante em

aproximadamente 40-45% dos pacientes com UCE. Na situação mais comum (35-40%), autoanticorpo IgG contra a cadeia α do receptor de alta afinidade para IgE causa o *cross-linking* da subunidade α levando à liberação de histamina por basófilos e degranulação de mastócitos em alguns pacientes. Uma menor fração de pacientes com UCE (5-10%) tem autoanticorpos funcionais IgG anti-IgE que causam liberação de histamina de basófilos.

A presença de autoanticorpos IgG contra antígenos tireoidianos, contra FcεRI e IgE em pacientes com UCE sugere que UCE está associada com autoimunidade, ou que existe um subgrupo autoimune de pacientes UCE em quem autoanticorpos podem contribuir para a patogênese da doença. Mais recentemente, o papel de autoanticorpos IgE contra autoantígenos, particularmente tireoperoxidase (TPO), DNA de dupla hélice (*double stranded* DNA dsDNA) ou DNA de única hélice (*single stranded* DNA ssDNA) tem se tornado evidente<sup>8,16</sup>.

Portanto, a autorreatividade em pacientes com UCE pode ser descrita em dois subtipos. No primeiro subtipo (tipo I), pacientes afetados produzem autoanticorpos IgG contra FcεRI, IgE, ou ambos, que podem fazer o *cross-linking* de FcεRI ocupados ou livres de IgE, ativando mastócitos e basófilos. Este fenômeno foi originalmente relatado por Grattan e cols. em 1986, após a observação de que o soro de alguns pacientes com urticária crônica produzia reação do tipo pápula e eritema no local da injeção intradérmica no próprio

paciente, sendo descrito o chamado teste cutâneo do soro autólogo (*Autologous Serum Skin Test ASST*), com prevalência de 45% em pacientes adultos com UCE<sup>17</sup>. No segundo subtipo de autoimunidade (tipo II) os pacientes produzem anticorpos IgE contra autoantígenos. Pacientes com UCE com frequência apresentam IgE total elevada e têm doenças autoimunes, especialmente desordens autoimunes da tireoide, como tireoidite de Hashimoto. Vários estudos independentes relataram uma proporção significativa de pacientes, de até 33% dos casos em alguns estudos, que exibiam níveis elevados de IgE contra tireoperoxidase (TPO). Entretanto, não houve diferença em termos de atividade e duração da doença em pacientes com IgE anti-TPO positivos e IgE anti-TPO negativos. Níveis significativamente mais elevados de IgE contra dsDNA foram também identificados em pacientes com UCE.

A importância de autoanticorpos IgE na patogênese do LES tem sido demonstrada. Níveis de IgE total estão aumentados em pacientes com LES, e se correlacionam com manifestações mais graves da doença. Em uma coorte de pacientes com LES, foram encontrados anticorpos IgE autorreativos contra pelo menos 7 autoantígenos, e níveis de IgE específica para dsDNA mostraram a correlação mais significativa com atividade da doença e hipocomplementemia. Todos os outros autoanticorpos IgE identificados, incluindo anti-Sm, SS-A e SS-B, tiveram correlação com atividade do LES. Estes dados forneceram a premissa básica para um estudo clínico em andamento, que usa o omalizumabe para o tratamento de pacientes com LES (NCT01716312)<sup>8</sup>. Em nosso meio, em estudo multicêntrico de uma coorte de 852 pacientes com LES de início na infância, Ferriani e cols. mostraram que UCE foi observada

em 10 pacientes (1,17%), e que pacientes com LES e UCE tiveram índice de atividade de LES e velocidade de hemossedimentação mais elevados que pacientes com LES sem UCE. Este estudo revelou a ligação entre UCE e LES de início na infância, e mostrou que a UCE ocorreu 3 anos antes a 5 anos depois do surgimento de LES, sendo mais frequentemente observada no início da doença<sup>18</sup>.

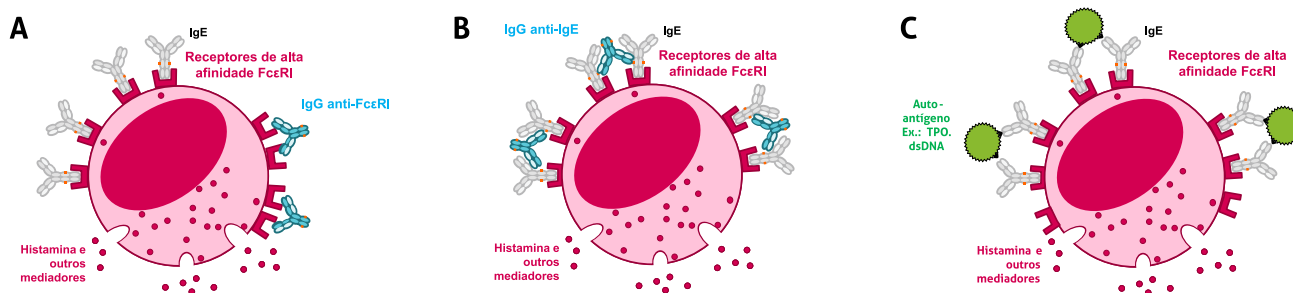
Nos casos de UCE em que anticorpos IgG autorreativos contra FcεRI, IgE, ou ambos, ou anticorpos IgE autorreativos contra autoalérgenos, estes anticorpos são fatores causais, e IgE, FcεRI, e mastócitos são sem dúvida o centro do processo patológico. Para os casos remanescentes de UCE, IgE, FcεRI e mastócitos têm provavelmente um papel patogênico essencial, embora os fatores causais não tenham sido identificados. De forma interessante, a terapia com omalizumabe é bem sucedida tanto em pacientes com autoanticorpos anti FcεRI ou IgE, ou autoanticorpos IgE contra tireoperoxidase (TPO), quanto em pacientes sem estes autoanticorpos.

A Figura 2 resume de forma esquemática os mecanismos de ativação de mastócitos por via autoimune.

### MECANISMOS DE AÇÃO CONHECIDOS E POTENCIAIS DO OMALIZUMABE NA URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA

Omalizumabe foi desenvolvido para se ligar com alta afinidade à IgE livre, em sua região Cε3, prevenindo a ligação da IgE ao FcεRI. Dessa forma, o omalizumabe não se liga à IgE na superfície da célula, e portanto não ativa diretamente mastócitos e basófilos.

Em mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígeno, há regulação fina da expressão de FcεRI



**Figura 2 -** Representação esquemática da ativação de mastócitos por via autoimune. **A)** Ativação por anticorpos IgG anti-FcεRI. **B)** Ativação por anticorpos anti-IgE. **C)** Ativação por autoantígenos que induziram sensibilização IgE (ex. tireoperoxidase TPO, DNA de dupla hélice dsDNA). Figura criada e generosamente fornecida por Ricardo T. Russo, PhD, Novartis Brasil, baseada em Greaves M. J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72; Kaplan AP, Greaves M. Clin Exp Allergy 2009;39:777-87; Metz M, Maurer M. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:406-11

na superfície da célula determinada pelos níveis de IgE circulante. O número de receptores FcεRI na superfície de basófilos tem mediana de 150.000 por basófilo em indivíduos com IgE total normal, e pode aumentar para até 900.000 quando a IgE circulante está elevada<sup>19</sup>. A taxa de ocupação de FcεRI por IgE em basófilos também se correlaciona com os níveis séricos de IgE, com ocupação de 80% a 95% quando a IgE total está entre 45 a 90 UI/mL. Mastócitos apresentam maior grau de heterogeneidade de tamanho, com densidade de FcεRI de 130.000 a 200.000 moléculas/mastócito, e taxa de ocupação por IgE entre 50% e 60%<sup>19</sup>.

A ligação da IgE ao FcεRI em mastócitos e basófilos estabiliza o receptor, prevenindo sua degradação e/ou aumentando o tempo de degradação do mesmo. Quando os níveis de IgE circulante são reduzidos pelo omalizumabe, não só ocorre uma diminuição da expressão de FcεRI na superfície de mastócitos e basófilos, como também ocorre a rápida internalização e degradação do FcεRI livre, não ligado à IgE, pela célula. A presença do complexo FcεRI – IgE na superfície de mastócitos e basófilos torna a célula mais susceptível à ativação, com subsequente liberação de mediadores inflamatórios. A ligação da IgE monomérica a FcεRI, sem *cross-linking* via IgE, é um mecanismo importante de potencialização das atividades de mastócitos, mesmo na ausência de degranulação. O mastócito aumenta a adesão, migração, degranulação, produção de mediadores químicos, citocinas e outros fatores que promovem a diferenciação e o aumento da sua sobrevivência<sup>8</sup>. Por outro lado, a combinação de IgE livre diminuída, menor quantidade de FcεRI e maior frequência de receptores livres, não complexados a IgE, que acontece durante o tratamento com omalizumabe, torna a célula mais resistente à ativação por vários agonistas, incluindo autoanticorpos anti-FcεRI, anti-IgE e autoalérgenos, relevantes em pacientes com UCE, ou alérgenos ambientais e alimentares em pacientes com doenças alérgicas<sup>8</sup>. Portanto, o efeito do omalizumabe de forma geral consiste na redução da atividade do eixo IgE–FcεRI–mastócito/basófilo, e aumento do limiar para degranulação de mastócitos e basófilos, por vários fatores.

De forma interessante, a velocidade de mudança para suprimir IgE, receptores de IgE e resposta alérgica varia de acordo com o tipo de célula. Redução significativa de FcεRI em basófilos foi observada precocemente, em até três dias após a primeira dose de omalizumabe. Por outro lado, esta redução em mastócitos pode levar algumas semanas, tendo sido observada posteriormente à melhora dos sintomas em alguns pacientes. Há evidência de que basófilos de pacientes com UCE têm uma via de ativação por FcεRI anormal, e que estas células são recrutadas para as lesões de UCE, causando a basopenia que é observada em pacientes com UCE. Dois estudos observacionais em pacientes adultos encon-

traram uma relação inversa entre número de basófilos circulantes e gravidade da doença<sup>9</sup>. Foi demonstrado que o omalizumabe atua nesse fenótipo, revertendo o recrutamento de basófilos para a pele, a basopenia, e as anormalidades do receptor de IgE. Estudo que comparou o tratamento com omalizumabe e placebo em pacientes com UCE, revelou aumento da contagem média de basófilos periféricos já nos primeiros 8 dias, que continuou até o dia 85 de tratamento, nos pacientes que usaram omalizumabe<sup>9</sup>. De forma semelhante, a redução da IgE ligada a basófilos e da expressão de FcεRI em basófilos foi evidente já no dia 8, persistindo durante todo o período de tratamento com omalizumabe. É importante salientar que o tempo das alterações em basófilos periféricos esteve alinhado com o início da melhora dos sintomas<sup>9</sup>. Entretanto, ainda não está claro se as anormalidades no basófilo, que podem ser revertidas pelo omalizumabe, são patogênicas para a subpopulação em que foram evidentes, ou se seriam consequência apenas da presença da UCE.

Estudo recente mostrou que níveis de células positivas para FcεRI e IgE na pele de pacientes com UCE diminuíram tanto em pele apresentando lesões de urticaria como em pele sem lesão após o tratamento com omalizumabe<sup>9</sup>. Entretanto, em alguns casos o tempo para esta diminuição, que foi significativa no dia 85 de tratamento, não foi visto dentro do *timeframe* do início da melhora dos sintomas. Agrupando os resultados dos três estudos de fase 3 com o omalizumabe em UCE, foi verificado que aproximadamente 10% dos pacientes experimentaram resposta parcial ao omalizumabe (*Urticaria Activity Score -7 days* UAS7 ≤ 6) após uma semana de tratamento, e que após 2 semanas 30% e 15% dos pacientes tiveram resposta parcial (UAS7 ≤ 6) ou controle completo (UAS7 = 0) dos sintomas, respectivamente. Esta resposta clínica rápida ocorreu bem mais cedo que a resposta dos receptores e dos aspectos funcionais em mastócitos cutâneos<sup>9</sup>. É possível que outros mecanismos possam contribuir para o efeito muito rápido do omalizumabe nestes casos de respondedores precoces.

Devido à relação próxima entre coagulação e inflamação, coagulação pode ter um papel relevante na patogênese da UCE<sup>20,21</sup>. Em uma série de estudos foram encontrados níveis elevados de fragmentos de clivagem da protrombina, resultantes de uma ativação da via extrínseca da coagulação, que poderia ter um papel na patogênese da UCE. Marcadores plasmáticos da geração de trombina estavam elevados em pacientes com UCE ativa, e esses marcadores diminuíram durante remissão da doença<sup>20</sup>. Cugno e cols. demonstraram o aumento nos níveis plasmáticos de dois marcadores de ativação da coagulação, F1+2 (fragmento de protrombina) e D-dímero (fragmento de fibrina), e aumento da expressão de fator tissular em biópsias de pele, em



pacientes com urticária crônica autoimune em atividade quando comparados a controles saudáveis<sup>22</sup>. Foi também descrito que os níveis plasmáticos de D-dímero aumentaram em paralelo com a atividade da doença, e que níveis elevados foram associados com resistência da doença à terapia com anti-histamínicos<sup>20</sup>. Por outro lado, redução de D-dímero foi observada durante a terapia com omalizumabe em pacientes com UCE<sup>23</sup>. Entretanto, ativação do sistema da coagulação não é específica para UCE, ocorrendo em outras doenças cutâneas como penfigoide bolhoso e angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1. Em nosso meio, Criado e cols. também mostraram aumento significativo de D-dímero em pacientes com urticária crônica ativa, quando comparados àqueles com urticária crônica em remissão, ou com psoríase<sup>24</sup>. É possível que a geração acelerada de trombina possa ativar mastócitos e aumentar a permeabilidade de vasos da pele. Em estudos com mastócitos de roedores foi demonstrado que trombina induziu degranulação de mastócitos, entretanto este achado ainda não foi reproduzido em humanos com UCE<sup>8</sup>. Dos potenciais mecanismos discutidos, este é o mais especulativo em termos de um papel direto ou indireto do omalizumabe.

A Figura 3 resume os potenciais mecanismos de ação do omalizumabe na UCE.

### **PORQUE EXISTEM RESPONDEDORES RÁPIDOS E RESPONDEDORES LENTOS AO OMALIZUMABE?**

Observações *ex vivo* por Eggel e cols., de que uma elevada concentração de omalizumabe catalisa a rápida dissociação de IgE ligada a basófilos humanos isolados de pacientes com doenças alérgicas, poderia explicar

respostas rápidas ao omalizumabe em pacientes com UCE<sup>25</sup>. Entretanto, não se sabe se esses achados são fisiologicamente relevantes na prática clínica quando concentrações de omalizumabe são mais baixas. Um outro estudo investigou *in vitro* o mecanismo de ação do omalizumabe em mastócitos e basófilos<sup>26</sup>. Uma linhagem celular de mastócitos humanos (LAD2) previamente sensibilizados com IgE, e basófilos *ex vivo* de indivíduos normais foram incubados com omalizumabe em diferentes doses, e o efeito em vários eventos foi analisado. Os resultados mostraram que omalizumabe dissociou IgE pré-ligada de mastócitos e basófilos de forma dose e tempo dependente, resultando em diminuição da degranulação e da síntese de leucotrienos. De forma interessante, em células LAD2, níveis elevados de omalizumabe (2-0,5 mg/mL) foram capazes de dissociar IgE pré-ligada tão cedo quanto em 4 horas; entretanto, doses mais baixas de omalizumabe (100-30 µg/mL), mais próximas aos níveis fisiológicos de omalizumabe (25- 60 µg/mL), necessitaram de incubação por tempo mais longo (24 horas) para serem eficazes. Resultados semelhantes foram observados com basófilos, em concordância com o estudo de Eggel e cols.<sup>25</sup>. É importante destacar que nestes estudos a inibição da ativação de mastócitos e basófilos ocorreu em poucas horas, e foi consistente com a rápida resposta clínica ao omalizumabe observada em alguns pacientes. A capacidade do omalizumabe de causar dissociação da IgE pré-ligada a FcεRI em mastócitos e basófilos é um mecanismo de ação adicional para explicar sua eficácia em controlar os sintomas de UCE rapidamente, dentro de 24 horas da administração, que não poderia ser explicada por internalização de FcεRI resultante do desaparecimento da IgE livre<sup>26</sup>.

- Diminui a concentração de IgE livre no sangue e no espaço intersticial
- Promove *down regulation* da expressão de receptores para IgE FcεRI em mastócitos e basófilos
- Diminui o engajamento IgE-FcεRI
- Reduz a secreção de mediadores, citocinas e quimiocinas (sem degranulação) em mastócitos
- Diminui o *pool* de mastócitos
- Aumenta o limiar de ativação de mastócitos por vários fatores, diminuindo a degranulação de mastócitos
- Reverte a basopenia e melhora a função de receptores de IgE em basófilos
- Reduz a atividade de autoanticorpos IgG anti-FcεRI e anti-IgE
- Reduz a atividade de autoanticorpos IgE anti-autoantígenos
- Aprisiona autoantígenos (ex. TPO) em complexos IgE-omalizumabe
- Causa dissociação da IgE ligada a FcεRI em basófilos e mastócitos
- Diminui o papel do envolvimento da coagulação

**Figura 3 -** Mecanismos potenciais de ação do omalizumabe na urticária crônica espontânea

Recente estudo de Gericke e cols. revelou que a presença de teste de liberação de histamina por basófilos (*Basophil Histamine Release Assay* BHRA) e teste cutâneo com soro autólogo (*Autologous Serum Skin Test* ASST) positivos foram associados a resposta mais lenta ao omalizumabe<sup>27</sup>. Neste estudo, os autores trataram 64 pacientes com UCE não controlada com anti-histamínicos em doses até 4 vezes maiores que as doses recomendadas, com injeções subcutâneas de 300 mg de omalizumabe em 3 doses, a cada 4 semanas. Ao final da 12ª semana, 56 (88%) responderam ao omalizumabe ( $UAS7 \leq 6$ ) e 8 (12%) foram não respondedores. Dos 56 respondedores, 39 pacientes (70%) responderam em 8 dias (respondedores rápidos), sendo 18 (32%) no primeiro dia. Dezesete pacientes (30%) responderam entre 8 dias e 3 meses (respondedores lentos). O *cut-off* de 8 dias entre os respondedores rápidos e lentos foi escolhido considerando que 8 dias corresponde ao pico do nível plasmático do omalizumabe após sua injeção inicial. Houve uma correlação significativa entre os resultados de BHRA e ASST. Respondedores ao omalizumabe BHRA-positivos e ASST-positivos tiveram 4,5 e 5,5 mais chance de serem respondedores lentos quando comparados a respondedores BHRA-negativos e ASST-negativos<sup>27</sup>. Os resultados deste estudo sugerem que omalizumabe funciona através da redução da expressão de FcεRI nesses pacientes. Os autores formularam a hipótese de que uma resposta lenta ao omalizumabe ocorre em pacientes com UCE nos quais anticorpos IgG contra receptores de IgE não ocupados (FcεRI) ativam a liberação de mediadores de mastócitos que causam a formação de pápulas e angioedema. Esta hipótese é baseada no conhecimento de que o omalizumabe primeiro forma complexos com a IgE livre, depois sequestra IgE dissociada de mastócitos, deixando

descobertos FcεRI, que subsequentemente decairão lentamente ao longo de várias semanas<sup>27</sup>.

### MEDIDAS OBJETIVAS DE AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA E POTENCIAIS BIOMARCADORES

No momento presente, a avaliação da atividade da UCE, do seu impacto na qualidade de vida, da eficácia do tratamento e do controle da doença é puramente clínica e inclui a história clínica do paciente, o exame físico e o uso de questionários como o *Urticaria Activity Score* (UAS), o *Angioedema Activity Score* (AAS), o *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL), o *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) e o *Urticaria Control Test* (UCT)<sup>28</sup>. Neste número do BJA, Valle e cols. apresentam uma avaliação detalhada dessas ferramentas, algumas delas já validadas para o português do Brasil, e enfatizam o grande valor das mesmas para a monitorização de pacientes com urticária crônica<sup>29</sup>. Estas ferramentas se caracterizam como PROs (*Patient Reported Outcomes*), definidos como qualquer relato do *status* da condição de saúde de um paciente que vem diretamente do paciente, sem interpretação da resposta do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa. Em outras palavras, ferramentas PRO medem o que pacientes são capazes de fazer e como eles se sentem, a partir da formulação de perguntas. PROs são importantes por várias razões, incluindo: avaliam de forma consistente o estado de saúde do paciente; ajudam na tomada de decisões terapêuticas; padronizam e melhoram o processo de registro de dados médicos; melhoram a avaliação da resposta ao tratamento; e aumentam a satisfação do médico e do paciente. Portanto, eles devem ser utilizados e incorporados de forma rotineira ao manejo de pacientes com a doença<sup>28,29</sup>. PROs disponíveis e validados na UCE são resumidos na Figura 4.



Urticária



Angioedema

Atividade da doença	UAS	AAS
Controle da doença	UCT	UCT
Qualidade de vida	CU-Q2oL	AE-QoL

**Figura 4 -** *Patient Related Outcomes* (PROs) disponíveis e validados em pacientes com urticária crônica espontânea

Um outro conceito relevante é o de *Minimal Important Difference* (MID). Algumas vezes a mudança de um escore clínico pode ser estatisticamente significativa, entretanto não ser clinicamente relevante; portanto, a definição de MID é uma mudança de escore que é clinicamente relevante. Para as ferramentas usadas na UCE, já existe determinação de MID para UAS7 (10-12 pontos), AAS7 (8 pontos), e UCT (3 pontos)<sup>30,31</sup>.

Embora de relevância clínica muito bem estabelecida, ferramentas clínicas para avaliação de pacientes com UCE têm a desvantagem de serem instrumentos retrospectivos e/ou subjetivos. Portanto, há uma falta de indicadores objetivos mensuráveis para complementar a avaliação da atividade da UCE e eficácia do tratamento. Recentemente, vários estudos têm sugerido que parâmetros no sangue periférico poderiam indicar atividade e duração da doença, e ajudar na monitorização do tratamento, podendo ser considerados possíveis marcadores de prognóstico na UCE. Rabelo-Filardi e cols. evidenciaram que níveis plasmáticos de fragmento de protrombina 1+2 (F1+2), D-dímero e Proteína C-reativa (PCR) poderiam funcionar como marcadores de gravidade de UCE, em revisão sistemática da literatura<sup>32</sup>. Mais recentemente, Kolkhir e cols. identificaram 10 biomarcadores que têm suporte de evidência forte para distinguir pacientes com UCE de controles saudáveis, ou para avaliar atividade da UCE. Entretanto, concluíram que há necessidade de estudos adicionais para identificar biomarcadores que possam prever o desfecho, prognóstico ou a resposta ao tratamento em UCE<sup>33</sup>. Os autores encontraram forte evidência para diferenças significantes entre pacientes com UCE e controles saudáveis em níveis sanguíneos ou valores de D-dímero, PCR, metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9), volume médio de plaquetas (VMP), fator VIIa, F1+2, fator de necrose tumoral (TNF), com valores mais elevados em pacientes com UCE quando comparados a controles saudáveis; e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), e vitamina D, com valores mais baixos em pacientes com UCE *versus* controles saudáveis. Os resultados mais promissores vieram de estudos que avaliaram D-dímero, PCR e vitamina D, sugerindo um possível papel na fisiopatologia da urticária. Além disso, houve evidência forte para associação significativa entre atividade de UCE e níveis sanguíneos ou valores de D-dímero, F1+2, PCR, IL-6 e VMP. Evidência forte para contagem reduzida de basófilos em sangue periférico e altos níveis de IgG anti-FcεRI no subgrupo de pacientes com UCE com teste cutâneo do soro autólogo (ASST) positivo foi demonstrada. Finalmente, associação significativa entre níveis de biomarcadores antes e depois do tratamento com omalizumabe, ciclosporina ou suplementação de vitamina D foi demonstrada. D-dímero e IL-31 no caso do omalizumabe; PCR, IL-2R, IL-5 e TNF no tratamento com ciclosporina e dosagem sérica de vitamina D na

suplementação de vitamina D. Atualmente, D-dímero e IL-31<sup>34</sup> são os candidatos a biomarcadores mais promissores para resposta ao tratamento, entretanto mais estudos são necessários para validar estes achados e identificar novos biomarcadores em potencial<sup>33</sup>.

Um problema geral com potenciais biomarcadores é a baixa especificidade do respectivo marcador. Por exemplo, níveis de D-dímero ou PCR que foram encontrados elevados em UCE e se correlacionaram com atividade da doença, podem não ser específicos o suficiente para urticária, pois podem estar elevados em muitas outras doenças que são frequentemente comorbidades em pacientes com UCE, ou mesmo causa subjacente de UCE (infecções, doenças autoimunes)<sup>33</sup>.

## CONCLUSÕES

Embora esteja claro que o omalizumabe é um tratamento eficaz para muitos dos pacientes com UCE, seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido<sup>9,35</sup>. Nenhuma teoria atual, sozinha ou em combinação, pode explicar todos os aspectos dos mecanismos que explicam a eficácia do omalizumabe em pacientes com UCE. Mecanismos conhecidos como diminuição da ativação e liberação de mediadores de mastócitos, ou *down regulation* de receptores de IgE não explicam todos os efeitos do omalizumabe. A reversão da basopenia e a melhora da função dos receptores de IgE em basófilos observadas com o uso de omalizumabe não explicam os efeitos em mastócitos e outras células envolvidas em lesões de UCE. Além disso, a incidência de autoanticorpos IgG contra FcεRI e IgE, e de autoanticorpos IgE contra autoantígenos, tem ainda que ser estabelecida, sendo estimada em um máximo de 50% dos pacientes. A taxa de melhora clínica não está alinhada temporalmente à taxa de efeitos do omalizumabe em mastócitos. Outros fatores como o envolvimento do sistema de coagulação na UCE precisam ser melhor investigados.

Considerando que subgrupos de indivíduos com UCE podem ter diferentes mecanismos de doença que ainda não são completamente compreendidos, o desafio de encontrar evidências para mais de um mecanismo é grande. Estudos adicionais são necessários para explorar cada uma destas explicações potenciais para o mecanismo do omalizumabe (papel dos mastócitos *versus* basófilos, reatividade celular, autoanticorpos, e potenciais fatores séricos ainda desconhecidos), e a interação potencial entre estas teorias.

Áreas adicionais para estudos futuros incluem a capacidade do omalizumabe de inibir a liberação de citocinas inflamatórias, quimiocinas, e mediadores de mastócitos cutâneos, basófilos e vasculatura. Quando pacientes resistentes a anti-histamínicos e antileucotrienos são estudados, aproximadamente 40% tem

uma resposta completa ao omalizumabe (UAS7 = 0), com uma taxa total de resposta (UAS7 ≤ 6) de aproximadamente 50% a 70% após 12 semanas. Uma fração menor responde de forma extraordinariamente rápida (em poucos dias) enquanto que o restante dos pacientes melhora gradualmente, entre 2 a 19 semanas. Portanto, mecanismos únicos podem ser relevantes para subpopulações de pacientes com UCE, e estudos que forneçam evidência definitiva sobre o mecanismo de ação do omalizumabe deverão ajudar a definir a patogênese desta importante condição clínica<sup>9</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Maurer M, Church MK, Gonçalves M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29 Suppl 3:16-32.
- Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 5:25-32.
- Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, 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(6):1742-50.
- Ensina LF, Valle SO, Juliani AP, Galeane M, Vieira dos Santos R, Arruda LK, et al. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian real-life experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(2):121-4.
- Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec 2. doi: 10.1111/jdv.14075.
- Zazzali JL, Kaplan A, Maurer M, Raimundo K, Trzaskoma B, Solari PG, et al. Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):370-7.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Carvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-44.
- Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337-42.
- Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy*. 2016 Nov 15. doi: 10.1111/all.13083.
- Fine LM, Bernstein JA. Guideline of Chronic Urticaria Beyond. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(5):396-403.
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):474-81.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1307-13.
- Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(4):286-91.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct 21. pii: S0091-6749(16)31212-X. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050.
- Calamita Z1, Pelá Calamita AB. Chronic spontaneous urticaria: epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013;12(1):8-11.
- Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1651-61.
- Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986;114:583-90.
- Ferriani MP, Silva MF, Pereira RM, Terreri MT, Saad Magalhães C, Bonfá E et al. Chronic Spontaneous Urticaria: a survey of 852 cases of childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(3):186-92.
- Lawrence MG, Woodfolk JA, Schuyler AJ, Stillman LC, Chapman MD, Platts-Mills TA. Half-life of IgE in serum and skin: Consequences for anti-IgE therapy in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul 14. pii: S0091-6749(16)30600-5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.056.
- Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):229-31.
- Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Reis VMS. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):74-89.
- Cugno M, Tedeschi A, Borghi A, Bucciarelli P, Asero R, Venegoni L, et al. Activation of blood coagulation in two prototypic autoimmune skin diseases: a possible link with thrombotic risk. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129456. doi: 10.1371/journal.pone.0129456.
- Yalcin AD, Celik B, Gumuslu S. D-dimer levels decreased in severe allergic asthma and chronic urticaria patients with the omalizumab treatment. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(3):283-6.
- Criado PC, Maruta CW, Antinori LCL, Reis VMS. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):355-60.
- Eggel A, Baravalle G, Hobi G, Kim B, Buschor P, Forrer P, et al. Accelerated dissociation of IgE-Fc $\gamma$ RII complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1709-19.
- Serrano-Candelas E, Martinez-Aranguren R, Valero A, Bartra J, Gastaminza G, Goikoetxea MJ, et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):92-102.
- Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov 9. pii: S0091-6749(16)31282-9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047.
- Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical measures of Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb;37(1):35-49. doi: 10.1016/j.iacl.2016.08.005.
- Valle SO, Motta AA, Amaral CS, Ensina LF, Mallozi MC, Spengler MG, et al. O que há de novo na urticária crônica espontânea? *Braz J Allergy Immunol*. 2016;4(1):9-25.
- Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):20-4.
- Mathias SD, Crosby RD, Rosén KE, Zazzali JL. The minimal important difference for measures of urticaria disease activity: Updated findings. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(5):394-8.
- Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):197-204.
- Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2016 Dec 7. doi: 10.1111/cea.12870.
- Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, et al. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):454-5.
- Bulkhi A, Cooke AJ, Casale TB. Biologics in Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):95-112. doi: 10.1016/j.iacl.2016.08.004.