



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

INÊS PRATAS NUNES

**SUBTIPOS DE URTICÁRIA CRÓNICA ESPONTÂNEA E MARCADORES DE
RESPOSTA AO TRATAMENTO**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

JANEIRO/2021

**TÍTULO: SUBTIPOS DE URTICÁRIA CRÓNICA ESPONTÂNEA E
MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO**

Autor: Inês Pratas Nunes

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Electrónico: ines.pn@gmail.com

Orientador: Professora Doutora Maria Margarida Gonçalo

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Índice

Resumo / Palavras-Chave	3
Abstract / Key-Words	5
Introdução	7
Materiais e Métodos	8
A Urticária Crónica Espontânea	9
- Definição, classificação e etiologia	9
- Diagnóstico	9
- Fisiopatologia da UCE	11
- Tratamento	15
Existem Marcadores Preditivos de Resposta ao Tratamento da UCE?.....	17
Pertinência e Benefício no Uso de Marcadores Preditivos de Resposta ao Tratamento.....	24
Conclusão	26
Lista de Acrónimos.....	27
Referências Bibliográficas.....	28

Resumo

A urticária crónica (UC) caracteriza-se pelo aparecimento de lesões de urticária (placas eritematosas pruriginosas fugazes), angioedema ou ambos, por um período superior a seis semanas. De acordo com a sua causa, a UC pode dividir-se em UC indutível (UCI) quando são identificados fatores externos desencadeantes, ou em UC espontânea (UCE) quando não se encontra nenhum fator externo responsável. Afeta aproximadamente 1% da população mundial, sendo dois terços desses doentes diagnosticados com UCE especificamente. Apesar da baixa incidência, trata-se de uma doença de longa duração, que pode ser de décadas, e que apresenta impacto notável na vida do doente a nível pessoal e profissional. Apresenta ainda grande impacto económico, com custos diretos e indiretos associados, que incluem não só os fármacos, como também idas aos serviços de urgência e absentismo, entre outros. Existe assim a necessidade de estabelecer o diagnóstico correto e tratamento adequado atempadamente.

Apesar do reconhecido impacto no doente a compreensão sobre a fisiopatologia da UCE é reduzida. Os métodos de diagnóstico disponíveis são limitados e as opções farmacológicas atuais têm unicamente como objetivo o controlo sintomático, não o tratamento da causa, que ainda não foi devidamente esclarecida. Na verdade, o médico dispõe de um número reduzido de opções terapêuticas e tendo em conta que o fármaco de primeira linha, os anti-histamínicos H₁ de segunda geração (AH2g), têm uma taxa de resistência de pelo menos 50%, o controlo da UCE pode ser facilmente comprometido. Ficam apenas disponíveis como opções terapêuticas o omalizumab (OMZ) e a ciclosporina (CA). Ainda que existam inúmeras dificuldades na definição do mecanismo fisiopatológico subsiste um esforço na tentativa de averiguar quais os fatores que se relacionam com uma resposta favorável, ou não, aos fármacos disponíveis.

À luz do conhecimento atual apenas é possível dividir os doentes com UCE em dois subtipos: doentes com uma possível causa imunológica autoimune e doentes sem qualquer causa aparente conhecida. Doentes com uma aparente fisiopatologia autoimune revelam fraca resposta aos AH2g, contrariamente ao que ocorre com o tratamento com OMZ e CA. Doentes com um *autologous serum skin test* (ASST) e teste de ativação de basófilos (TAB) positivos, associados a níveis mais baixos de imunoglobulina E (IgE) com prevalência de imunoglobulina G anti-recetor de alta afinidade da IgE (IgG anti-Fcε), com níveis mais altos de proteína C-reativa (PCR), representando um subtipo de autoimunidade tipo IIb, apresentam uma resposta desfavorável ao tratamento com AH2g. Doentes com este mesmo perfil tendem a responder ao OMZ, apesar de o fazerem lentamente. Da mesma forma, este tipo de doentes parece responder positivamente à CA. Os doentes que apresentam níveis mais altos de IgE e que mais frequentemente têm ASST e TAB negativos, representando uma forma autoimune com IgE anti-*self* (autoimunidade tipo I ou auto-alérgica), revelam uma resposta mais rápida ao OMZ que doentes inseridos no perfil anterior. Estes doentes apresentam boa resposta ao fármaco por terem níveis mais altos de IgE, não se associando a uma prevalência das outras

imunoglobulinas que levariam a uma internalização dos seus receptores, característica de doentes que respondem lentamente ao tratamento. Na resposta ao OMZ o receptor de alta afinidade da IgE (Fcε) pode ser também um marcador relevante, pois níveis iniciais mais altos com um posterior declínio ao longo do tratamento associam-se a uma resposta favorável.

Ao analisar estes dados é necessário ter em conta que todos os marcadores apresentados revelam, a diferentes níveis, dados discrepantes. A primeira justificação para este acontecimento prende-se com o facto de não serem específicos de UCE. Pelo contrário, podem encontrar-se alterados noutras patologias passíveis de coexistir com a urticária. Pode ainda ser justificado pelo número reduzido de estudos com foco neste tema em particular, bem como pela fraca qualidade daqueles disponíveis até ao momento. Apesar de ainda não ser possível validar estes marcadores para uso na prática clínica diária, alguns podem, em certa medida, ajudar o médico no seguimento terapêutico destes doentes.

Palavras-Chave: urticária crónica espontânea, subtipos, terapêutica farmacológica, biomarcadores

Abstract

Chronic urticaria (CU) is characterized by the development of urticaria lesions (red, swollen and itching raised plaques), angioedema or both, for a period longer than six weeks. According to the cause, CU can be divided into chronic inducible urticaria (CIndU) when external triggering factors are found or chronic spontaneous urticaria (CSU) when none of those are found. The estimated global incidence is 1%, being two thirds diagnosed with CSU. Although it presents a low incidence, it is a long-term disease, which can last for decades, and its impact on patient's life is significant, at a personal and professional level. It also has a great economic impact, with direct and indirect associated costs, which includes drugs, but also emergency assistance, absenteeism and more. Therefore, there is a need to establish the correct diagnosis and the adequate treatment in a timely manner.

Even though there is a recognized impact on the patient the understanding of CSU pathophysiology is restricted. The diagnostic methods are limited and the present pharmacological options only allow symptomatic control, since there is no treatment for the cause, which remains unknown. In fact, physicians have a narrow range of therapeutical options. As the first line treatment, second-generation H1 antihistamines (sgAH), has a resistance rate of at least 50%, CSU control can be easily compromised. The next and only available options are Omalizumab (OMZ) and Cyclosporine (CA). Despite the several difficulties in defining the pathophysiology mechanism, an effort remains to ascertain factors related to a favorable response, or not, to the available drugs.

In the light of current knowledge, it is only possible to divide CSU patients into two subtypes: patients with a possible autoimmune cause and patients with no known apparent cause. Patients with an apparent autoimmune cause reveal a weak response to sgAH, in contrast to OMZ and CA. Patients with positive autologous serum skin test (ASST) and basophil activation test (BAT), associated with a low immunoglobulin E (IgE) as well as a prevalence of immunoglobulin G against the high affinity IgE receptor (IgG anti-Fc ϵ) and higher C-reactive protein (autoimmunity subtype IIb), present an unfavorable response to sgAH. Patients with this same profile have a positive response to OMZ, even though a late response, as well as to CA. Patients with higher levels of IgE and more often negative ASST and TAB, with similarly autoimmune pathophysiology, but related to IgE against auto-antigens (autoimmune subtype I or autoallergic), show a faster response to OMZ than those patients inserted in the previous profile. These patients have a good response because they have higher levels of IgE, not being associated with a prevalence of other immunoglobulins that would lead to the internalization of their receptors, characteristic of patients who respond slowly to this treatment. The high-affinity IgE receptor (Fc ϵ) can also be a relevant marker of the response to OMZ, since higher initial levels with a subsequent decline throughout the treatment are associated with a favorable response.

When analyzing these data, it is necessary to take into account that all the presented markers reveal, at different levels, contradictory information. The first justification for this event is that they are not

specific of CSU. On the contrary, they may be altered in other pathologies that can coexist with urticaria. The small number of studies focusing on this particular topic, as well as the poor quality of those available so far can also justify it. Although it is not yet possible to validate these markers for use in daily clinical practice, they can, to some extent, help the physician in the therapeutic follow-up of these patients.

Keywords chronic spontaneous urticaria, subtypes, pharmacological therapies, biomarkers

Introdução

A UC caracteriza-se pelo aparecimento de lesões de urticária (placas eritematosas pruriginosas fugazes), angioedema ou ambos, por um período superior a seis semanas. De acordo com a sua causa, a UC pode dividir-se em UCI quando são identificados fatores externos desencadeantes, ou em UCE quando não se encontra nenhum fator externo responsável. Afeta aproximadamente 1% da população mundial, sendo dois terços desses doentes diagnosticados com UCE especificamente. Até ao momento não existem dados concretos sobre a sua prevalência em Portugal. No nosso país a UCE tem uma maior incidência em mulheres e a idade média de aparecimento é de 46.5 anos, o que entra em concordância com os dados internacionais. (1) Apesar da baixa incidência, trata-se de uma doença de longa duração, que pode ser de décadas, e que apresenta impacto notável na vida do doente a nível pessoal e profissional. Apresenta ainda grande impacto económico, com custos diretos e indiretos associados, que incluem não só os fármacos, como também idas aos serviços de urgência e absentismo, entre outros. Existe assim a necessidade de estabelecer o diagnóstico correto e tratamento adequado atempadamente. (1–5)

Apesar do reconhecido impacto no doente a compreensão sobre a fisiopatologia da UCE é reduzida. Os métodos de diagnóstico disponíveis são limitados e as opções farmacológicas atuais têm unicamente como objetivo o controlo sintomático, não o tratamento da causa, que ainda não foi devidamente esclarecida. Na verdade, o médico dispõe de um número reduzido de opções e tendo em conta que o fármaco de primeira linha, os AH2g, têm uma taxa de resistência de pelo menos 50%, o controlo da UCE pode ser facilmente comprometido. Ficam apenas disponíveis como opções terapêuticas o OMZ e a CA. Ainda que existam inúmeras dificuldades na definição do mecanismo fisiopatológico subsiste um esforço na tentativa de averiguar quais os fatores que se relacionam com uma resposta favorável, ou não, aos fármacos disponíveis. (2,6,7)

Pretende-se com este trabalho apresentar uma revisão sobre os marcadores que permitem guiar na prática clínica a gestão do doente no que se refere à resposta farmacológica. Tratando-se de uma patologia crónica com grande impacto no doente, principalmente quando o controlo sintomático não é obtido, torna-se relevante indagar sobre marcadores que permitam guiar o médico para o fármaco que melhor se adequa ao doente em questão. Assim, será possível estabelecer o tratamento adequado de forma célere, sem sujeitar o doente a atrasos no controlo da sua sintomatologia e a fármacos que podem ser ineficazes logo à partida. (2,3,7)

Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica para a realização do presente trabalho foi efectuada a 18 de agosto de 2020. Para a pesquisa na base de dados da *Pubmed* foram utilizados os seguintes termos: “*chronic AND spontaneous urticaria treatment*”, obtendo um total de 512 resultados. De seguida foram aplicados os seguintes filtros: língua inglesa e portuguesa, artigos publicados no período de 1 de janeiro de 2018 até à data da pesquisa e estudos realizados em humanos. Obtivemos um total de 179 resultados. Continuando com o processo de seleção tendo por base o título e o *abstract*, foram incluídos 39 artigos, ficando excluídos 140 artigos. Foram excluídos artigos que incidissem em terapêuticas que não integrem as normas atuais; artigos com foco exclusivo na população pediátrica; estudos sobre a UCI; artigos que abordem normas do respetivo país, que não Portugal ou as normas internacionais; estudos sobre a eficácia e segurança clínica de fármacos, sem incidência em possíveis marcadores de resposta; e *case reports*. Para a pesquisa na base de dados da *Acta Médica Portuguesa* foram utilizados os mesmo termos, obtendo-se dois resultados com datas de publicação em novembro de 2016 e fevereiro de 2019. Havendo sobreposição com a pesquisa realizada na base de dados da *Pubmed*, um dos artigos foi excluído. Com base no título e *abstract* o segundo artigo foi incluído. Além destes foram ainda incluídos outros 8 artigos considerados relevantes, tendo por base as referências bibliográficas de artigos retirados originalmente.

A Urticária Crônica Espontânea

- Definição, classificação e etiologia

A urticária representa um grupo de diferentes padrões de reações cutâneas com um quadro clínico caracterizado pelo aparecimento de placas eritemato-edematosas pruriginosas e fugazes (urticária), angioedema ou ambos. As lesões de urticária são ainda bem delimitadas e têm caracteristicamente uma duração inferior a vinte e quatro horas, com alternância do seu local de apresentação. A urticária apresenta um padrão cíclico com exacerbações e melhorias espontâneas. Histologicamente consiste num edema superficial a nível da derme superior e média. Contrariamente, o angioedema, que acompanha com frequência a urticária (em 40% dos doentes), consiste num edema mais marcado da pele a nível da derme profunda e tecido subcutâneo, assim como das mucosas. Caracteriza-se também por ser frequentemente não pruriginoso, apresentando-se como uma sensação de queimadura e por não ter uma área bem delimitada. É de referir também que o angioedema apresenta uma resolução mais lenta, superior a vinte e quatro horas, e associa-se a uma urticária mais grave. (2,8,9)

A urticária é classificada em aguda ou crónica, dependendo se tem uma duração inferior ou superior a seis semanas, respetivamente. Relativamente à UC, esta divide-se em indutível, quando são identificados estímulos específicos externos como causa das lesões; ou em espontânea, quando não se identifica qualquer fator externo desencadeante. Assim, no que se refere à UCE existe ainda uma lacuna grande relativamente à sua fisiopatologia, apesar de terem sido identificados algumas potenciais causas, sem ainda se ter esclarecido exatamente de que forma levam ao seu aparecimento. (2,3)

- Diagnóstico

O diagnóstico da UCE é essencialmente clínico e inicia-se por uma anamnese o mais completa possível. Deve-se inquirir sobre a duração das lesões e caracterização das mesmas, sintomas associados, presença de angioedema, história familiar e pessoal no que se refere a quadros semelhantes, ocorrência em momentos específicos (por exemplo, perante mudanças de temperatura ou numa viagem ao estrangeiro), terapêutica farmacológica, possíveis infeções e doenças autoimunes, tratamentos realizados e resposta aos mesmos, bem como testes de diagnósticos realizados anteriormente e os seus resultados. Este inquérito tem como objetivo excluir patologias que fazem diagnóstico diferencial com a UCE, como síndromes auto-inflamatórias adquiridas, vasculite urticariforme e fármacos que podem levar a lesões semelhantes (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e inibidores da enzima conversora da angiotensina). De seguida deve-se proceder ao exame físico onde devem ser descritas de forma objetiva as lesões

mencionadas pelo doente, o que pode não ser possível dado o carácter fugaz das mesmas. Devem ser registadas outras alterações que ajudem no processo diagnóstico ou que revelem comorbilidades que possam agravar o quadro em questão ou limitar o tratamento a instituir. (2)

De seguida devem ser solicitadas análises sanguíneas que incluem hemograma completo e PCR ou velocidade de sedimentação (VS). Outros parâmetros podem ser requisitados apenas se a clínica assim o justificar, como por exemplo IgE sérica total, anticorpos anti-tiroideus e anticorpos antinucleares (ANA). Apesar da UCE não apresentar alterações laboratoriais específicas que auxiliem no seu diagnóstico, a avaliação dos parâmetros mencionados permite a exclusão de outras patologias que podem levar a quadros clínicos semelhantes, como síndromes auto-inflamatórias. A requisição de outros exames complementares de diagnóstico só deve ser orientada pela clínica ou caso se trate de situações resistentes ao tratamento com necessidade de aprofundar alguns aspetos etiopatogénicos. (2,3)

Na tentativa de objetivar a causa da UCE têm-se recorrido ao teste de soro autólogo ou ASST, que consiste na injeção intradérmica de soro do próprio doente. É um teste rápido, de leitura imediata, em que a sua positividade remete para um mecanismo de auto-reatividade como base da UCE. Pressupõe assim a existência de auto-anticorpos responsáveis pela ativação de mastócitos e basófilos e consequente libertação de histamina. Auto-anticorpos que até ao momento não têm como ser doseados na prática clínica, mas apenas em situações experimentais. Pode ainda executar-se o TAB que avalia a libertação de histamina e a expressão de marcadores de ativação à superfície de basófilos de doentes em resposta à estimulação com soro de doentes com UCE. Contudo, estes testes não estão aprovados para realização na prática clínica diária aquando da avaliação de um doente com estudo da urticária em progressão, uma vez que não está provada a eficácia como testes da causa subjacente da UCE. (2,3,10)

Ao prescrever um fármaco para tratamento da UCE o médico deve ter como objetivo o controlo completo dos sintomas da urticária. De forma a avaliar a eficácia do tratamento instituído pode-se recorrer ao questionário *Weekly Urticaria Activity Score* (UAS7). Um doente considera-se controlado se obter um *score* ≤ 6 . Além da eficácia do tratamento deve ser ainda avaliada a qualidade de vida do doente, uma vez que a UCE revela ter grande impacto tanto no domínio pessoal como profissional e, consequentemente, económico. Quando se inicia um fármaco o controlo sintomático não deve constituir o único objetivo final, mas sim a melhoria de todos os domínios da vida do doente em questão. O questionário a ser usado para esse fim é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) ou o *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q₂oL), recentemente aprovado na língua portuguesa e que incide especificamente nos sintomas de urticária. Os valores de *cut-off* do UAS7 e DLQI, bem como os *scores* do CU-Q₂oL, encontram-se na tabela I, II e III, respetivamente. (2,3,5)

Tabela I - valores de *cut-off* do UAS7

Valores UAS7	Sintomas
0	Sem sintomas
1-6	Urticária controlada
7-15	Urticária ligeira
16-27	Urticária moderada
28-42	Urticária grave

UAS7: *Weekly Urticaria Activity Score*.

Tabela II – valores de *cut-off* do DLQI

Valores DLQI	Impacto na Qualidade de Vida
0-1	Não afeta a Qualidade de Vida
2-5	Ligeiro
6-10	Moderado
11-20	Elevado
21-30	Extremamente elevado

DLQI: Índice de Qualidade de Vida Dermatológico.

Tabela III – *scores* do CU-Q₂oL

Valores CU-Q₂oL	Impacto na Qualidade de Vida
Este questionário não apresenta valores de <i>cut-off</i> definidos, sendo antes apresentado como um contínuo	
23 (score mínimo)	Qualidade de Vida ótima
115 (score máximo)	Qualidade de Vida extremamente afetada

CU-Q₂oL: *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*.

- Fisiopatologia da UCE

O mecanismo fisiopatológico fundamental da UCE consiste na desgranulação dos mastócitos e basófilos, resultando na libertação de histamina, bem como de outros fatores como o fator ativador das plaquetas e citocinas. Estas substâncias vasoativas levam à vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar com saída de fluido para o espaço intersticial da derme, causando as placas eritematosas bem delimitadas ou angioedema. Ocorre simultaneamente a estimulação de terminações nervosas sensoriais responsável pelo prurido. O mecanismo que conduz a esta ativação celular patológica na UCE carece de esclarecimento. À luz do conhecimento atual foram sendo propostas teorias que visam explicar este processo, sendo que algumas vão tendo sustentação científica crescente, sem contudo permitir uma explicação definitiva. (2,8,11)

Autoimunidade:

Esta teoria assenta na presença já demonstrada de anticorpos da classe IgG contra o receptor de alta afinidade da IgE (IgG anti-Fcε) da superfície dos mastócitos e basófilos e IgG contra a própria IgE (IgG anti-IgE), esta última presente em menor número de casos (autoimunidade tipo IIb). Todavia, não existe consenso relativamente à prevalência destes auto-anticorpos nos doentes com UCE, variando as percentagens apresentadas pelos estudos realizados até ao momento. Além destes anticorpos ainda podem ser detetadas IgE contra auto-antígenos, como por exemplo IgE anti-peroxidase tiroideia (IgE anti-TPO), bem como anti-IL-24 e anti-dsDNA (autoimunidade tipo I ou auto-alergia). Desconhece-se ainda de que forma estes anticorpos detetados no soro dos doentes constituem a causa de UCE, mas já foi demonstrado que as IgG anti-Fcε e IgG anti-IgE têm a capacidade de ativar os mastócitos, bem como basófilos. A ativação destes últimos é ainda demonstrada pela basopenia detetada nestes doentes com UCE, revelando que os basófilos são recrutados para a pele aquando da crise aguda de urticária. (6–8,11)

Além dos fatores mencionados verificou-se uma maior percentagem de doenças autoimunes em doentes com UCE, como Tiroidite Autoimune (12), Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistémico, reforçando mais ainda a teoria da autoimunidade. (13,14) Sabe-se ainda que a UCE apresenta maior incidência em mulheres e é do conhecimento médico que o sexo feminino tem uma maior incidência de doenças autoimunes no geral. (15)

Doentes que apresentam um ASST positivo apresentam níveis de IgG anti-Fcε mais altos, o que se associa a uma diminuição destes receptores nos mastócitos, bem como da IgE sérica. Nos doentes com ASST negativo verifica-se que os níveis destes anticorpos são mais baixos e o que receptor encontra-se significativamente mais alto. Assim, doentes com uma aparente fisiopatologia autoimune, em que os anticorpos IgG anti-Fcε predominam, tendem a apresentar este receptor em níveis inferiores comparativamente a outros doentes, pela internalização destes mesmos receptores resultante da ação da imunoglobulina. (16)

Contudo, ao olhar para estes dados é preciso notar que, apesar de ser possível detetar estes anticorpos em doentes com UCE, até em maior percentagem comparativamente com a população sem este diagnóstico, também podem ocorrer em doentes saudáveis. Além disso, ainda existem doentes com tiroidite de Hashimoto, patologia em que os doentes tem IgE anti-TPO positivas, sem que tenham obrigatoriamente UCE; o mesmo se aplica a doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico, o qual se associa a ANA positivos da classe IgE. (10) Desta forma, podemos afirmar que a detecção destes anticorpos revela uma forte possibilidade de uma causa autoimune, pelo menos numa subpopulação de doentes com UCE, mas não constitui condição única e suficiente para o seu desenvolvimento.(14) Assim, estamos perante uma “autoimunidade condicional” que revela a necessidade de mais fatores para o desenvolvimento desta patologia. (17)

De forma a avaliar se o doente com UCE tem uma fisiopatologia autoimune podem ser realizados os testes ASST e TAB, como referido anteriormente. O primeiro teste quando positivo revela uma reação de *flare* por ativação dos mastócitos. Está mais relacionado com a associação entre UCE e IgG anti-Fcε positivos, basopenia e IgE sérica com valores mais reduzidos (autoimunidade tipo IIb). Desta forma, doentes com um predomínio de IgE contra auto-antígenos tendem a apresentar um ASST e TAB negativos e valores de IgE sérica mais próximos do limite superior da normalidade ou acima deste. (2,7,13) No geral estes testes têm uma maior taxa de resultados positivos em doentes com UCE, quando comparando com doentes saudáveis, não sendo estatisticamente relevante em todos os estudos. (14)

Inflamação:

Com indícios cada vez mais claros que a autoimunidade pode ser uma das causas de UCE faz sentido pensar nesta patologia como um estado pró-inflamatório. Verificou-se assim que os doentes com UCE podem ter níveis de PCR superiores comparativamente a indivíduos controlo saudáveis, estando presente em cerca de um terço dos doentes. (18,19)

Os indivíduos que apresentam um ASST positivo têm níveis mais altos de PCR comparativamente com doentes que apresentam este mesmo teste negativo. Verificou-se também que doentes com níveis altos de PCR apresentam um teste ASST positivo mais frequentemente. Contudo, apesar de existir uma correlação entre níveis altos de PCR e um aparente mecanismo fisiopatológico autoimune, não é possível extrapolar para toda a população de doentes com UCE. Não se verificam também diferenças nos marcadores de autoimunidade, como imunoglobulinas e diferentes anticorpos, entre doentes com níveis de PCR altos e normais. (19)

Foi igualmente estudada a relação da obesidade, excesso de peso e síndrome metabólica, ou seja, estados pró-inflamatórios, com o desenvolvimento de UCE. Concluiu-se tratarem-se de condições frequentes nestes doentes. Apresentam ainda uma doença mais severa e marcadores inflamatórios mais elevados no geral. (7,10,20)

Existe também uma aparente relação entre o aumento da PCR e marcadores como os D-dímeros e interleucina-6, realçando de novo o provável componente inflamatório da UCE. (18,19)

Um estudo revelou que a presença da PCR com níveis superiores ao limite da normalidade pode associar-se ao desenvolvimento de hipertensão arterial (HTA). Doentes com UCE e níveis altos de PCR apresentam uma maior incidência de HTA, aplicando-se esta premissa apenas em doentes mais velhos. Esta descoberta parece ser mais uma prova do estado pró-inflamatório presente nestes doentes, com um baixo grau de inflamação sistémica, que leva à urticária em si, bem como a

comorbilidades. De forma menos significativa também se confirmou um aumento da VS. A grande maioria dos doentes com PCR elevada não apresentou de igual forma um aumento da VS. (19)

Cascata da Coagulação:

Foi demonstrado em alguns estudos que a cascata da coagulação pode estar ativada em doentes com UCE, envolvendo a via extrínseca e intrínseca. Apenas se confirmou que alguns marcadores da coagulação podem estar aumentados, não se sabendo de que forma exata contribuem para o desenvolvimento da doença. (10,21) O marcador que está significativamente aumentado nestes doentes é o D-dímero, associando-se até a uma doença mais severa. (2,7) Esta ativação poderá decorrer da expressão do fator tecidual nos eosinófilos ou da lesão de vasos sanguíneos. (10,13) Todavia não existem alterações clínicas da hemostase nem eventos trombóticos nestes doentes. (6)

Outras causas possíveis:

Os AINE podem desencadear uma reação de hipersensibilidade não alérgica, ou seja, não mediada por IgE, que pode levar ao aparecimento ou agravamento de UCE. Quando presente, é dos raros fatores modificáveis que podem ter impacto na melhoria clínica do doente, ao retirar ou ao alterar por outro fármaco. Porém, não constituem uma causa de UCE. (2)

As infeções foram indicadas como uma possível causa de UCE, principalmente as bacterianas (p.e. *H. pylori* e *Staphylococcus*). Porém, até ao momento não existem dados científicos que suportem esta teoria. Doentes com UCE podem apresentar um aumento de IgE contra as enterotoxinas estafilocócicas, mas esta alteração não foi estatisticamente significativa e foi estudada apenas num pequeno número de doentes. (22) É importante notar que as diferentes infeções têm uma prevalência e relevância distintas dependendo da zona geográfica em que o doente se insere, devendo por isso fazer-se uma correta avaliação quando se pondera uma infeção como possível causa ou mesmo agravamento da UCE. (2,3)

Mesmo com os avanços referidos na compreensão da UCE, com teorias que se revelam promissoras, a maior parte dos doentes com UCE continua sem uma causa identificada, denotando a sua complexidade fisiopatológica. (2,3) Importa salientar que a maioria dos marcadores de doença identificados não são específicos, tais como a PCR e os D-dímeros, encontrando-se estes alterados em variadíssimas patologias. Surgem, assim, problemas na interpretação dos resultados e possível uso dos mesmos na prática clínica. (17)

- Tratamento

De acordo com as normas de orientação mais recentes, o tratamento de primeira linha da UCE consiste na administração de AH2g nas doses aprovadas. Não existe nenhuma recomendação sobre qual dos princípios ativos é o mais indicado. Deve ser feita uma reavaliação em 2 a 4 semanas, ou até mais cedo caso se trate de um doente com sintomatologia muito grave. Se o controlo com esta primeira medida não for completo poder-se-á aumentar a dose aprovada até quatro vezes. Em alternativa poderá substituir-se por outro AH2g, sendo razoável uma substituição até três vezes. Considera-se *on-label* se a substituição por outro princípio ativo ocorrer antes do aumento da dose, caso contrário, se a substituição ocorrer só depois do aumento da dose até quatro vezes considera-se *off-label*. Caso estas alternativas se revelem insuficientes poder-se-á avançar para a terapêutica de terceira linha, o OMZ, mas apenas após quatro semanas da implementação da terapêutica de segunda linha. Se mesmo após a introdução deste fármaco o controlo da urticária não for obtido poder-se-á recorrer à CA, em uso *off-label*, que constitui a quarta linha terapêutica. A utilização deste último fármaco deve ser bem ponderada, uma vez que tem efeitos secundários graves associados. Na figura 1 é apresentado o algoritmo terapêutico para o tratamento da UCE segundo as normas Portuguesas. (2,3)

Nas exacerbações da UCE podem ser introduzidos ciclos curtos de corticoesteróides, por um período máximo de 10 dias. Revelam ser úteis no alívio sintomático do doente apenas no evento agudo, não estando indicados por períodos mais longos ou como tratamento de manutenção da UCE. (2,3)

Existem outras terapêuticas com uso documentado em doentes específicos, mas apenas como último recurso. Não apresentam evidência científica que sustentem o seu uso de forma sistemática. Desta forma, o recurso a outras terapêuticas, para além das supramencionadas, deve ser bem ponderado com um cuidadoso estudo do caso avaliando o risco-benefício. (2,3)

Por último, quando se trata de subpopulações específicas como crianças, grávidas e idosos, é consensual que devem ser usadas somente as terapêuticas *on-label*. O recurso às terapêuticas *off-label* deve ser considerado apenas como último recurso, sempre com particular atenção aos perfis de segurança e seus efeitos secundários. Existe uma carência de normas para estes grupos específicos derivado da falta de estudos que incidam na utilização dos fármacos supramencionados nestas subpopulações. (2,3)

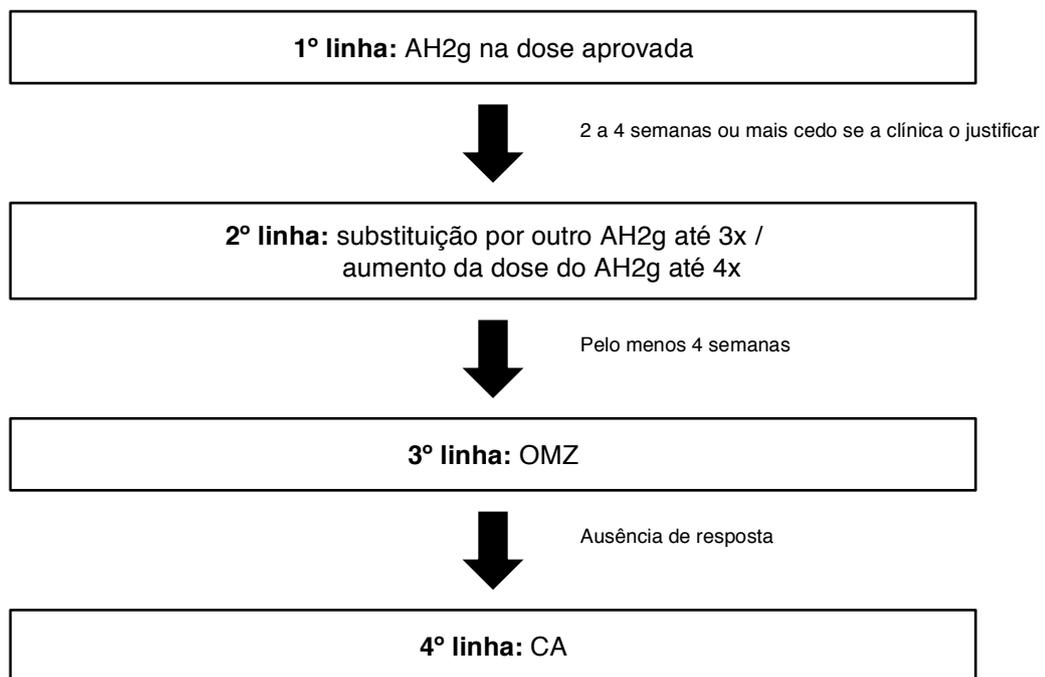


Figura 1 – algoritmo terapêutico para o tratamento da UCE em Portugal
AH2g: anti-histamínicos H₁ de segunda geração; OMZ: omalizumab; CA: ciclosporina.

Existem Marcadores Preditivos de Resposta ao Tratamento da UCE?

A necessidade crescente de marcadores de resposta ao tratamento da UCE prende-se com o desconhecimento existente quanto à sua etiopatogenia e a alta percentagem de ineficácia dos tratamentos de primeira e segunda linha. Como a causa subjacente permanece oculta não existem fármacos direcionados para uma potencial cura. Resta assim terapêutica para controlo sintomático. Tratando-se duma doença com significativo impacto surge a necessidade de instituir um tratamento eficaz e o mais precocemente possível. A associação de marcadores preditivos de resposta aos fármacos disponíveis permitiria ao médico averiguar aqueles a que o doente terá maior probabilidade de responder e se os mesmos estão a ser eficazes no doente em questão. Para um marcador ser considerado útil e relevante na prática clínica necessita de ser válido em todos ou, pelo menos, em quase todos os doentes com UCE. Porém, os marcadores de doença já referidos não são específicos da UCE, por isso os que se poderão relacionar com a resposta ao tratamento também não o serão. Desta forma, a análise dos dados sobre esta temática tem de ser realizada de forma crítica, pois podem estar presentes conjuntamente outras patologias que levem às alterações apresentadas. (17)

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos constituem a primeira linha terapêutica da UCE. Atuam pelo bloqueio dos receptores H1 da histamina, que se localizam em células endoteliais, músculo liso, terminações nervosas sensoriais e sistema nervoso central. Ao bloquearem estes receptores inibem a ligação da histamina, diminuindo os sintomas típicos da UCE: ao nível das células endoteliais levam à diminuição da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, do edema e ao nível dos nervos sensoriais diminuem o aparecimento de prurido e eritema. (2)

Os primeiros anti-histamínicos usados, designados de primeira geração, apresentavam muitos efeitos secundários associados. A referir os efeitos anticolinérgicos (por exemplo, xerostomia e retenção urinária) e ao nível do sistema nervoso central por atravessarem a barreira hematoencefálica, levando à sedação. Têm ainda inúmeras interações com outros fármacos, como analgésicos e sedativos, mas também com o álcool. Pelas razões apresentadas foram descontinuados como terapêutica da UCE. Atualmente recomenda-se o uso de AH2g, dado não apresentarem efeitos anticolinérgicos e associarem-se a poucos ou mesmo nenhuns efeitos sedativos. (2)

Em teoria os anti-histamínicos seriam fármacos eficazes no tratamento da UCE, mas tal não se verifica na prática. Na literatura disponível, 50% dos doentes ou mais, não respondem às doses recomendadas de AH2g. Mesmo com a instituição das medidas de segunda linha terapêutica grande parte dos doentes não consegue um controlo completo dos sintomas, obrigando à introdução da terceira linha terapêutica farmacológica. (9,15,23,24) A ausência tão marcada de resposta aos AH2g

pode resultar do facto de existirem outros mediadores libertados pelos mastócitos ou outras células como agentes de doença além dos mastócitos. Nos infiltrados celulares das lesões dérmicas podem-se encontrar também basófilos, eosinófilos e linfócitos, em menor número, sendo estes casos ainda mais refratários aos anti-histamínicos. (2,14)

Não existem estudos clínicos recentes que avaliem possíveis marcadores de resposta ao tratamento com AH2g. Os dados obtidos para realização da presente revisão resultam apenas da análise de artigos de revisão e de estudos observacionais retrospectivos.

A literatura aponta como fator predominante para a ausência de resposta aos AH2g uma aparente fisiopatologia autoimune como causa de UCE. Esta teoria é sustentada pelo facto de doentes com ASST positivo terem uma maior percentagem de resistência aos AH2g, comparativamente com os doentes que apresentam este teste negativo. (14,18,25,26) Dois estudos retrospectivos chegaram a esta mesma conclusão. Um dos estudos observacionais, com cerca de mil doentes, avaliou a relação da PCR com a atividade da UCE e a resposta à terapêutica. Concluiu que doentes com níveis de PCR mais altos associam-se frequentemente a ASST positivo e na sua maioria a uma pior resposta aos AH2g. (19) O outro estudo com uma amostra semelhante avaliou a relação entre a autoimunidade tiroideia e autoimunidade no geral com a UCE. A conclusão foi a mesma, doentes com ASST positivo apresentam uma pior resposta a estes fármacos comparativamente a doentes com ASST negativo. (12) Também o TAB positivo se relaciona com uma precária resposta a estes fármacos. (18) Todavia, existem estudos que contradizem esta associação. Dois artigos de revisão que afirmam esta associação apresentam também outros estudos que não confirmam estes mesmos dados. (18,26) Um terceiro estudo observacional que incluiu 549 doentes com UCE, no qual foram avaliados fatores preditivos de prognóstico e resistência ao tratamento, não reconhece haver relação entre o ASST e resposta ao tratamento. Conclui que somente o score UAS7 aquando do diagnóstico é fator preditivo de uma futura necessidade de introdução de OMZ e CA, por resistência aos AH2g. (23)

Outro marcador passível de ser preditivo da resposta aos AH2g é a IgE. Como já foi referido, um ASST positivo associa-se a valores mais baixos de IgE, pois predominam os anticorpos IgG anti-Fcε e IgG anti-IgE. Desta forma, mesmo sem a realização do ASST, um doente com níveis altos de IgE terá à partida um ASST negativo e, por isso, maior probabilidade de uma resposta favorável aos AH2g. (14)

Por fim, o último marcador de resposta aos AH2g proposto é o D-dímero, apresentado por dois estudos referidos em três artigos de revisão diferentes. Níveis elevados deste marcador serão preditivos de uma resposta desfavorável a esta terapêutica. (18,25,26)

Omalizumab

O OMZ consiste num anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE autorizado para tratamento da UCE como terceira linha terapêutica. O seu mecanismo de ação ainda não é completamente compreendido. Sabe-se que diminui os níveis de IgE livre ao formar um complexo com esta imunoglobulina, com conseqüente aumento da IgE total pelo aumento da fração complexada e diminuição da fração livre. Em conseqüência há uma diminuição da ativação dos mastócitos, bem como dos basófilos, o que culmina numa diminuição da expressão dos receptores de alta afinidade a nível da pele. (11,27,28) A diminuição da ativação dos basófilos pode ser objetivada pela reversão da basopenia periférica ao longo do tratamento. (29–31)

Contrariamente aos AH2g, o OMZ tem vindo a ser bastante estudado em doentes com UCE, com referência a mais marcadores e com evidência científica crescente que sustenta a relação dos mesmos com a resposta ao tratamento. Além de artigos de revisão, existem alguns estudos observacionais e ensaios clínicos não controlados.

Este anticorpo monoclonal revelou ser bastante eficaz em doentes refratários aos AH2g, com apenas uma pequena percentagem de doentes a necessitar de recorrer à CA (menos de 30% de doentes). (32,33) Com o uso cada vez mais frequente deste fármaco verificou-se existirem três tipos de doentes: os que respondem rapidamente, os que respondem lentamente e os que não respondem de todo a esta terapêutica. Não existe ainda consenso quanto ao tempo de resposta que delimita cada subtipo de doente. (27,28,32)

Com o objetivo de distinguir os doentes que não respondem dos que respondem ao OMZ foram sendo avaliados diferentes marcadores. O marcador mais investigado e que aparenta ter a melhor relação com a resposta a este fármaco é o doseamento de IgE previamente ao início da terapêutica. Doentes com níveis altos desta imunoglobulina tendem a responder positivamente a este fármaco. (18,24,25,33–35) Este dado foi confirmado em quatro estudos observacionais retrospectivos que incluem respetivamente 470, 322, 113 e 25 doentes com UCE, durante os quais foram avaliados quais os fatores que melhor predizem a resposta ao OMZ. (27,28,32,36) Dois dos estudos observacionais, com amostras de 322 e 113 doentes, confirmam ainda que doentes com ASST e TAB positivos tendem a responder ao OMZ, apesar de mais lentamente, tal como referido nos artigos de revisão. (28,32) Estes doentes têm uma resposta lenta por o OMZ atuar pela ligação à IgE livre. Como nestes doentes os níveis desta imunoglobulina são baixos, a sua diminuição terá uma repercussão mínima na melhoria clínica. Contudo, com a diminuição da fração livre os seus receptores também decrescem, sendo este o mecanismo principal de ação do OMZ em doentes que apresentam maioritariamente IgG anti-Fcε e IgG anti-IgE. (14,26) Os doentes que não respondem a esta terapêutica caracterizam-se por terem níveis bastante baixos de IgE iniciais e por não existir aumento da IgE total, à custa da fração complexada. (27,28,32–34) Desta forma, para avaliar se o

doente está a responder ao OMZ é proposta a “regra de 2x4”: se a IgE não aumentar pelo menos o dobro nas primeiras quatro semanas de tratamento deve-se esperar um doente que não responde ao OMZ. (28,34)

Dois artigos de revisão apresentam também dados que contradizem esta hipótese, ou seja, uma IgE alta não é preditiva de uma resposta favorável ao OMZ em todos os estudos. (7,18) Estudos mais atuais apresentam o mesmo resultado. Um estudo observacional retrospectivo para análise de fatores relacionados com a resistência ao OMZ, com 106 doentes, não confirma a relação entre os níveis de IgE e resposta ao tratamento. (20) Outro estudo semelhante com 132 doentes conclui que a IgE não é um marcador de resposta, nem qualquer outro parâmetro analítico. (37) Por fim, um ensaio clínico não controlado, que inclui 117 doentes, não encontra de igual forma qualquer correlação. (38)

Um estudo no qual foram incluídos 76 doentes com UCE avaliou a IgE total e a atopia em doentes com resistência ao tratamento com OMZ. Ao analisar os dados de forma global não foram demonstradas diferenças significativas no que se refere aos níveis de IgE entre os doentes que responderam ao tratamento dos que não responderam. Contudo, ao excluir os doentes com atopia os que responderam ao OMZ apresentaram doseamentos desta imunoglobulina bastante mais elevados, comparativamente com o grupo de doentes que revelou ser resistente. Os doentes com resposta favorável ao tratamento apresentaram níveis elevados de IgE independentemente da presença de atopia; no grupos dos doentes com resposta desfavorável aqueles com registo de atopia revelaram níveis superiores ao limite da normalidade, contrariamente aos não atópicos que registaram níveis bastante mais baixos. Os autores defendem, assim, que o uso deste marcador como preditivo de resposta ao tratamento pode ser comprometido pela presença concomitante de atopia e, por isso, o seu uso deve ser realizado tendo em conta a presença desta comorbilidade. (39)

Outro marcador proposto é o nível basal de $Fc\epsilon$ e a sua alteração durante o tratamento. Num doente que responde ao OMZ é esperado que a expressão deste receptor diminua, apesar dos níveis mais altos iniciais. Assim, mesmo que seja um doente que responda lentamente apresentará um decréscimo deste receptor. Contrariamente, um doente que não responda a esta terapêutica além de inicialmente apresentar níveis inferiores, não revela alterações durante o curso do tratamento. (7,24,25,33,34) Um pequeno estudo prospetivo com 44 doentes com resposta favorável ao OMZ confirmou estes mesmos dados, não revelando diferenças na diminuição deste receptor entre aqueles que respondem rápido e os que o fazem lentamente. (40) Porém, o estudo observacional retrospectivo com 106 doentes não confirmou estes dados. (20)

Um ensaio clínico randomizado duplamente cego com uma amostra de 30 doentes com UCE, em que 20 receberam tratamento com OMZ e os restantes 10 placebo, confirmou a relação entre a resposta a este fármaco e os níveis iniciais de IgE, bem como a alteração dos $Fc\epsilon$. Antes do início do estudo não foram encontradas diferenças na densidade dos $Fc\epsilon$, mas com a instituição do OMZ observou-se um

decréscimo acentuado, logo na primeira semana de tratamento, comparativamente ao grupo que recebeu placebo. Os doentes que não responderam a este fármaco apresentaram a menor redução deste marcador. Relativamente aos níveis de IgE, os doentes que não responderam foram os que apresentaram os níveis iniciais mais baixos. (41)

A PCR é outro marcador analítico que pode estar elevado em doentes com UCE, revelando um estado pró-inflamatório leve a moderado, e que pode predizer uma resposta desfavorável ao OMZ. (7) Dois estudos observacionais retrospectivos, com 106 doentes cada um, concluíram que os doentes com resposta positiva ao OMZ tendem a apresentar um decréscimo da PCR, contrariamente aos doentes resistentes ao tratamento. (20,29) Estes mesmos dados foram confirmados por um ensaio clínico não controlado com uma amostra de 74 doentes. (30) Pelo contrário, o estudo observacional retrospectivo, que avaliou a relação da PCR com a UCE e resposta ao tratamento, não demonstrou qualquer diferença a este nível entre os doentes que respondem ao OMZ e os que são resistentes. (19)

Os D-dímeros são de igual forma propostos como marcadores de resposta. Níveis mais altos parecem associar-se a uma resposta desfavorável ao OMZ. (7,34) Um ensaio clínico não controlado comprovou esta relação e ainda demonstrou que existe um decréscimo deste marcador em doentes que respondem ao fármaco. (42) Contudo, níveis iniciais mais altos nem sempre são estatisticamente relevantes, apesar do decréscimo com o tratamento ser unânime. (18) O estudo observacional retrospectivo com 470 doentes chegou de igual forma a esta mesma conclusão. (27) Um pequeno estudo com 25 doentes com diagnóstico de UCE apresentou resultados opostos. Os indivíduos com D-dímeros iniciais mais baixos foram os que integraram o grupo dos doentes que não respondem ao tratamento com OMZ. Neste mesmo estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os doentes que respondem rápido ou lentamente ao tratamento. (43)

Clinicamente a presença de obesidade e síndrome metabólico revelam ser fatores importantes na resposta ao OMZ. Doentes com resistência a este tratamento tendem a apresentar estas comorbidades, que por sua vez se associam a níveis mais altos de PCR e de outras citocinas pró-inflamatórias. (7,20) O angioedema também se tem revelado como um fator adverso na resposta ao OMZ. Os doentes com angioedema, além de apresentarem UAS7 mais altos, apresentam mais frequentemente resistência ao tratamento, o que dificulta o seu controlo. (32,44)

O OMZ é considerado um fármaco eficaz e seguro, com uma baixa percentagem de efeitos secundários (menor que 20%). Os efeitos adversos mais prevalentes são cefaleias, astenia, artralgias e reações no local de administração, que no geral não impossibilitam o seu uso. (32,33,38)

Ciclosporina

A CA é um imunomodulador que atua pela inibição dos linfócitos T *helper*, bloqueando a produção de citocinas com consequente diminuição da síntese de IgE. Com uma menor produção de IgE a estimulação dos mastócitos decresce, culminando numa melhoria sintomática. Como tem um efeito não específico, atua em várias citocinas acabando por exercer o seu efeito noutras células do sistema imunitário, como por exemplo os basófilos. É um fármaco *off-label* utilizado apenas como quarta linha terapêutica devido aos efeitos secundários. Relaciona-se principalmente com nefrotoxicidade e HTA, efeitos estes que têm uma prevalência dependente da dosagem. Existe também a possibilidade de se associar a um aumento do risco de malignidade, que aumenta quanto maior for a exposição a este fármaco e com a associação de terapia com luz ultravioleta A. Notar que não existem estudos suficientes e de qualidade sobre o uso da CA como terapêutica da UCE. Consequentemente os dados disponíveis até ao momento provêm na maioria das vezes da avaliação deste fármaco noutras patologias dermatológicas, como a psoríase. (45)

Como não existem estudos randomizados que avaliem o uso da CA na UCE, a informação sobre possíveis marcadores de resposta a este fármaco é escassa. Os dados obtidos sobre esta terapêutica resultaram da análise de artigos de revisão e estudos observacionais.

De forma um pouco distinta do que se verificou para o OMZ, doentes com ASST e TAB positivos tendencialmente apresentam uma resposta favorável à CA. (7,14,24–26,45) Significa assim que doentes com IgE baixa respondem melhor ao tratamento com este fármaco. (7) Um estudo retrospectivo, que incluiu 34 doentes com UCE, abordou a relação dos níveis de IgE com a resposta à CA. Níveis baixos ou normais desta imunoglobulina associaram-se aos doentes que responderam favoravelmente à terapêutica, que por sua vez integram o grupo de doentes que podem responder ao OMZ, apesar de o fazerem lentamente. Assim, os doentes que respondem favoravelmente aos imunossuppressores apresentam níveis de IgE baixos, estando subjacente uma autoimunidade tipo IIb; os doentes que respondem rapidamente ao OMZ e que, por isso, apresentam níveis de IgE mais alta associando-se a uma autoimunidade tipo I, serão mais refratários à terapêutica com a CA. (46) Um estudo semelhante ao anterior com uma amostra de 34 doentes com UCE averiguou quais os possíveis marcadores de resposta à CA. Conclui de igual forma que após o tratamento com este fármaco a diferença mais significativa do UAS7 registou-se em doentes com ASST positivo e níveis de IgE baixos. (47) Todavia, nem toda a informação disponível sobre este tema suporta esta relação. (18) O estudo observacional retrospectivo, com 106 doentes com UCE, analisou os fatores preditivos de sucesso do tratamento da CA e não comprovou associação com o ASST. (48)

Os D-dímeros se se apresentarem com níveis altos iniciais também são preditivos de uma resposta negativa à CA. (18,25,26) Existe ainda a referência que doentes específicos melhoraram clinicamente com terapia anticoagulante, confirmando que, pelo menos em alguns indivíduos com UCE, a cascata

da coagulação pode estar patologicamente ativada. (18)

Na tabela IV são apresentados os marcadores que se associam a cada uma das terapêuticas da UCE.

Tabela IV - tratamento da UCE e seus marcadores de resposta

Fármaco	Possíveis Marcadores de Resposta	
	Boa Resposta	Má Resposta
Anti-histamínicos	<ul style="list-style-type: none"> • IgE alta ou normal • ASST e TAB negativos 	<ul style="list-style-type: none"> • ASST e TAB positivos • D-dímeros elevados
Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • IgE elevada – resposta rápida • ASST e TAB negativos (se positivos - resposta lenta) • Fcε elevados • PCR normal • D-dímeros normais 	<ul style="list-style-type: none"> • IgE normal/baixa • ASST e TAB positivos • Fcε diminuídos • PCR elevada • D-dímeros elevados • Obesidade, Síndrome Metabólico e Angioedema
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> • ASST e TAB positivos • IgE diminuída • D-dímeros normais 	<ul style="list-style-type: none"> • ASST e TAB negativos • IgE elevada • D-dímeros elevados
<p><i>UAS7 e CU-Q₂oL devem ser aplicados a todos os doentes com qualquer uma das terapêuticas, de forma a avaliar a resposta ao fármaco</i></p>		

IgE: Imunoglobulina E; ASST: *autologous serum skin test*; TAB: teste de ativação de basófilos; Fcε: receptor de alta afinidade da IgE; PCR: proteína C-reativa; UAS7: *Weekly Urticaria Activity Score*; CU-Q₂oL: *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*.

Pertinência e Benefício no Uso de Marcadores Preditivos de Resposta ao Tratamento

A análise dos dados apresentados no que se refere à fisiopatologia da UCE revela não ser possível integrar os doentes em diferentes subtipos da doença de acordo com a sua etiologia. De momento apenas é possível inferir se o doente terá uma base autoimune e qual o subtipo, ou outra, permanecendo neste caso totalmente desconhecida a causa. Apesar da limitação na definição etiológica da UCE, esta divisão parece ser útil na integração destes dois subtipos de doentes na provável resposta ao respetivo tratamento.

Esta estratificação dos doentes com UCE afigura-se promissora, uma vez que doentes com uma aparente fisiopatologia autoimune revelam fraca resposta aos AH2g, contrariamente ao que ocorre com o tratamento com OMZ e CA. Doentes com um ASST e TAB positivos, associados a níveis mais baixos de IgE com prevalência de IgG anti-Fcε e IgG anti-IgE, e com níveis mais altos de PCR, representando um subtipo de autoimunidade tipo IIb, apresentam uma resposta desfavorável ao tratamento com AH2g. Doentes com este mesmo perfil tendem a responder ao OMZ, apesar de o fazerem lentamente. Da mesma forma, este tipo de doentes parece responder positivamente à CA. Os doentes que apresentam níveis mais altos de IgE e que mais frequentemente têm ASST e TAB negativos, representando uma forma imunológica com IgE anti-self (autoimunidade tipo I ou autoalérgica), revelam uma resposta mais rápida ao OMZ que os doentes inseridos no perfil anterior, contrariamente à resposta desfavorável à CA. Estes doentes apresentam boa resposta ao OMZ por terem níveis mais altos de IgE, não se associando a uma prevalência das outras imunoglobulinas que levariam a uma internalização dos seus receptores, característica de doentes que respondem lentamente ao tratamento. Na resposta ao OMZ o Fcε pode ser também um marcador relevante, pois níveis iniciais mais altos com um posterior declínio ao longo do tratamento associam-se a uma resposta favorável.

Além da ativação patológica do sistema imunitário, a cascata da coagulação pode-se encontrar ativada. Os D-dímeros, produtos de degradação da fibrina, são igualmente apresentados como um possível marcador de resposta. Níveis aumentados deste marcador aparentam relacionar-se com uma resposta desfavorável ao tratamento com AH2g, OMZ e CA. Importa realçar que se trata de um marcador pouco investigado comparativamente aos supramencionados.

Todos os marcadores apresentados revelam, a diferentes níveis, dados discrepantes. A primeira justificação para este acontecimento prende-se com o facto de não serem específicos de UCE. Pelo contrário, podem encontrar-se alterados noutras patologias passíveis de coexistir com a urticária. Existem, assim, diversas condicionantes que podem alterar os resultados, interferindo na interpretação que poderá ser feita dos mesmos. A discrepância dos dados pode ser de igual forma justificada pela qualidade dos estudos disponíveis. Além da quantidade ser reduzida, a qualidade dos estudos é comprometida pelo pequeno número de doentes inseridos nas amostras em estudo, que

rodam as centenas ou dezenas de doentes em alguns deles. Com este número reduzido de doentes não é possível obter uma boa representatividade da população com diagnóstico de UCE e os resultados podem ser mais facilmente comprometidos pela presença de outras patologias concomitantes. Além do mais, todos os ensaios clínicos mais recentes carecem de grupo controlo, prejudicando logo de início a qualidade dos mesmos. É evidente a necessidade de ensaios clínicos controlados e randomizados para o estudos de marcadores de resposta, principalmente dos fármacos AH2g e OMZ, os mais usados na prática clínica. Existe ainda a necessidade de uniformizar os valores de *cut-off* do ASST, os intervalos de tempo em que os marcadores devem ser avaliados e os espaços de tempo que definem cada resposta ao tratamento com o OMZ. É necessário ainda estabelecer normas mais precisas em relação ao tratamento. Mais especificamente no que se refere à possibilidade de aumentar a dose de OMZ em caso de falência do controlo sintomático com as doses aprovadas e qual o período de tempo mínimo para testar a terceira linha terapêutica até se avançar para a CA. Idealmente os doentes inseridos nestes estudos não apresentariam outras patologias além da UCE, pelo risco de comprometer a análise dos resultados. Contudo, poderia ser impraticável pela prevalência de comorbilidades nestes doentes, não representaria o doente comum com UCE da prática clínica e poderia ainda comprometer a sua aplicabilidade posterior. Mesmo com os obstáculos identificados, para um estudo inicial mais preciso e de qualidade poderia ser o mais indicado, com possibilidade ainda de esclarecer conjuntamente a fisiopatologia da UCE.

Apesar de no momento não ser possível validar estes marcadores para uso na prática clínica diária, alguns podem, em certa medida, ajudar o médico no seguimento terapêutico destes doentes. De acordo com as normas atuais o primeiro fármaco a introduzir seria um AH2g. Mesmo com um perfil de resposta desfavorável não seria adequado começar primeiro com o OMZ, uma vez que este fármaco se associa a um custo significativamente superior e a sua administração em vez de oral, como nos AH2g, é subcutânea mensal, podendo não ser adequado como primeira abordagem na maioria dos doentes. Se o doente não se encontrar controlado com os AH2g ao fim de duas ou quatro semanas, ou extremamente sintomático, o médico deve avançar para a segunda linha terapêutica, com um aumento até quatro vezes da dose recomenda. Perante um doente com um perfil desfavorável a este fármaco a introdução do OMZ poderá ser feita após as quatro semanas que se seguem ao aumento da dose, uma vez que a probabilidade do doente responder aos AH2g será baixa. Para tal deve-se avaliar a possível atividade autoimune com a realização do ASST e TAB, bem como o doseamento da IgE e da PCR. Se possível, também dosear os Fcε, pois são igualmente úteis. Desta forma, um doente que apresente um perfil autoimune favorável à administração de OMZ, torna-se válida a sua introdução ao fim de quatro semanas com a segunda linha terapêutica, sem esperar mais tempo para averiguar se o doente responde aos AH2g. Trata-se de um fármaco seguro com efeitos adversos que não revelam ser graves e com uma incidência baixa, associando-se a um risco/benefício baixo. Pelo contrário, num doente com um perfil de resposta favorável aos AH2g, poderá ser recomendado insistir na terapêutica de segunda linha antes de introduzir o OMZ. Não será lícito avançar para a CA sem testar ao máximo a terapêutica com OMZ, pelos efeitos secundários graves associados ao primeiro

fármaco e pela ausência de informação científica sobre o seu uso na UCE.

Ainda que estes marcadores, num futuro próximo, se tornem válidos para uso corrente na prática clínica diária, a apresentação do doente deve prevalecer sobre os resultados obtidos analiticamente. A avaliação dos questionários UAS7 e CU-Q₂oL deve continuar a realizar-se sistematicamente. É esta avaliação que deve guiar a escalada terapêutica. Como referido, trata-se de marcadores não específicos e como tal o doente pode encontrar-se clinicamente controlado mesmo que apresente alterações analíticas.

Por fim, além da necessidade de mais estudos com incidência na terapêutica e fisiopatologia da UCE, estes devem continuar a ser analisados com o propósito de atualizar as normas atuais. Mesmo tratando-se de uma doença com baixa incidência global, a sua duração pode ser longa e o seu impacto significativo, sendo imperativo atualizações periódicas das normas e que as mesmas sejam acompanhadas pela comunidade médica, tanto da área de dermatologia bem como dos cuidados médicos primários.

Conclusão

Na sequência desta discussão conclui-se existir a necessidade de dar continuidade à investigação sobre a UCE, abordando tanto a sua causa como futuros tratamentos. Os marcadores apresentados não estão validados para o uso corrente na clínica, porém, perante doentes específicos a sua introdução pode revelar-se uma mais valia na abordagem terapêutica.

Lista de Acrónimos

UC urticária crónica

UCI urticária crónica indutível

UCE urticária crónica espontânea

AH2g anti-histamínicos H₁ de segunda geração

OMZ omalizumab

CA ciclosporina

ASST *autologous serum skin test*

TAB teste de ativação de basófilos

IgE Imunoglobulina E

IgG anti-Fcε Imunoglobulina G contra o receptor de alta afinidade da IgE

PCR proteína C-reativa

Fcε receptor de alta afinidade da IgE

AINE anti-inflamatórios não esteroides

VS velocidade de sedimentação

ANA anticorpos antinucleares

UAS7 *Weekly Urticaria Activity Score*

DLQI Índice de Qualidade de Vida Dermatológico

CU-Q_{2oL} *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*

IgG anti-IgE IgG contra a própria IgE

IgE anti-TPO IgE anti-peroxidase tiroideia

HTA hipertensão arterial

AINE anti-inflamatórios não esteroides

Referências Bibliográficas

1. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Portugal: Baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *Acta Med Port.* 2019;32(2):133–40.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393–414.
3. Costa C, Gonçalo M, GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária. [Diagnostic and Therapeutic Approach of Chronic Spontaneous Urticaria: Recommendations in Portugal]. *Acta Med Port.* 2016;29(11):763–81.
4. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol.* 2020;
5. Ferreira PL, Gonçalo M, Ferreira JA, Costa AC, Todo-Bom A, Abreu CL, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):190.
6. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):184–90.
7. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Cardona R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):193–7.
8. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88–101.
9. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011;66(3):317–30.
10. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: A focus on pathogenesis. *F1000Research.* 2017;6:1095.
11. Kaplan AP. Treatment of urticaria: A clinical and mechanistic approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):387–92.
12. Chanprapaph K, Iamsung W, Wattanakrai P, Vachiramom V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *BioMed Research International.* 2018.
13. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1097–106.
14. 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.* 2017;139(6):1772–81.

15. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatology*. 2019;29(6):627–35.
16. Deza G, March-Rodríguez A, Sánchez S, Ribas-Llauradó C, Soto D, Pujol RM, et al. Relevance of the Basophil High-Affinity IgE Receptor in Chronic Urticaria: Clinical Experience from a Tertiary Care Institution. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1619–26.
17. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19–36.
18. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: Biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res*. 2018;2018:5615109.
19. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(4):940–8.
20. Magen E, Chikovani T, Waitman DA, Kahan NR. Factors related to omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):273–8.
21. Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol Int*. 2018;67(2):191–4.
22. Altrichter S, Hawro T, Liedtke M, Holtappels G, Bachert C, Skov PS, et al. In chronic spontaneous urticaria, IgE against staphylococcal enterotoxins is common and functional. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(7):1497–504.
23. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–7.
24. Curto-Barredo L, Giménez-Arnau AM. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):444–56.
25. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1108–17.
26. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(1):5–9.
27. Marzano A V., Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(5):918–24.
28. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(3):705–12.
29. Acer E, Kaya Erdogan H, Yüksel Çanakçı N, Saracoglu ZN. The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019;38(1):5–8.

30. Akdogan N, Demirel Ogut N, Dogan S, Atakan N. Long-term effects of omalizumab on peripheral blood cells and C-reactive protein levels in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12966.
31. Tamer F, Erdogan FG, Rota DD, Yildirim D, Kara YA. Efficacy of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with serum ige levels and eosinophil count. *Acta Dermatovenerologica Croat.* 2019;27(2):101–6.
32. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Lodi Rizzini F, Detoraki A, Canonica GW. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;121(4):474–8.
33. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020;124(1):2–12.
34. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, 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(5):33.
35. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(12):2406–8.
36. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int.* 2018;67(1):85–9.
37. Bulur I, Baskan EB, Ozdemir M, Balevi A, Göncü EK, Altunay I, et al. The efficacy and safety of Omalizumab in refractory chronic spontaneous urticaria: Real-life experience in Turkey. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2018;27(3):121–6.
38. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(10):1761–7.
39. Asero R, Ferrucci S, Casazza G, Marzano A V., Cugno M. Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(8):1561–3.
40. Deza G, Bertolín-Colilla M, Sánchez S, Soto D, Pujol RM, Gimeno R, et al. Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2313–6.
41. Jörg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, Coslovsky M, Stalder O, Pichler W, et al. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(2):196–204.
42. Bérard F, Ferrier Le Bouedec MC, Bouillet L, Reguiat Z, Barbaud A, Cambazard F, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria nonresponsive to H1-antihistamine treatment: results of the phase IV open-label SUNRISE study. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):56–66.

43. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, Casazza G, Asero R, Marzano A V. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):776–7.
44. Serarslan G, Uzun M, Dođramacı AÇ, Çelik E. Angioedema is an unfavorable factor for the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria: A retrospective study. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):e12752.
45. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586–99.
46. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):199–200.
47. Endo T, Toyoshima S, Kanegae K, Izaki S, Nishimori N, Ito M, et al. Identification of biomarkers for predicting the response to cyclosporine A therapy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Int*. 2019;68(2):270–3.
48. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2011;107(6):523–8.