



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

## **MONOGRAFIA**

**Uso de omalizumabe em dose terapêutica de 150mg no tratamento da urticária crônica espontânea: Revisão sistemática de literatura**

Cristiane Freitas Fernandes

Salvador (Bahia)  
Outubro 2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

Fernandes, Cristiane Freitas  
F362 Uso de omalizumabe em dose terapêutica de 150mg no  
tratamento da urticária crônica espontânea: Revisão  
sistemática da literatura / Cristiane Freitas  
Fernandes, Cristiane Fernandes. -- Salvador, 2018.  
45 f. : il

Orientador: Régis de Albuquerque Campos.  
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal  
da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2018.

1. Urticária crônica espontânea. 2. Anticorpo  
monoclonal. 3. Anti-IgE. 4. Omalizumabe. 5. Dosagem  
terapêutica ajustada. II. Fernandes, Cristiane. I.  
Campos, Régis de Albuquerque. II. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

## Monografia

# Uso de omalizumabe em dose terapêutica de 150mg no tratamento da urticária crônica espontânea: Revisão sistemática de literatura

**Cristiane Freitas Fernandes**

Professor orientador:  
**Régis de Albuquerque Campos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2018

**Monografia:** Uso de omalizumabe em dose terapêutica de 150mg no tratamento da urticária crônica espontânea: Revisão sistemática da literatura, de **Cristiane Freitas Fernandes**

Professor orientador: **Régis de Albuquerque Campos**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Regis de Albuquerque Campos** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Vitoria Regina Pedreira de Almeida Rêgo**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Pondé de Sena**, Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XVI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV).  
Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

*“A persistência é o caminho do êxito”.*

Charles Chaplin

A minha sobrinha, Lara Catharina Fernandes, portadora de urticária crônica espontânea, que luta contra as crises desde seus 2 anos. A minha mãe, Valquíria Fernandes, simplesmente pela sua dedicação à família e seu amor incondicional.

**EQUIPE PARTICIPANTE:**

- Cristiane Freitas Fernandes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: crisff27@gmail.com; Endereço comercial: Av. Reitor Miguel Calmon, s/nº, Vale do Canela - CEP: 40110-100; Salvador, Bahia, Brasil.
- Professor Orientador: Régis de Albuquerque Campos, Faculdade de Medicina da Bahia/ Serviço de Imunologia e Alergologia Ambulatório Professor Francisco Magalhães Netto/ UFBA Correio-e: regisacampos@gmail.com; Endereço Comercial: R. Padre Feijó, nº 240, Canela - CEP: 40110-170, Salvador, Bahia, Brasil.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Edgard Santos

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

- Recursos próprios

## AGRADECIMENTOS

- Ao meu professor orientador, **Doutor Régis de Albuquerque Campos**, pela dedicação constante, confiança, empenho e orientação, fundamentais para a realização desse trabalho.
- Aos meus professores **Doutor Eduardo Pondé** e **Doutora Vitória Regina Pedreira**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, meus especiais agradecimentos pela disponibilidade e ajuda.
- Aos **Doutores Fernando Araújo** e **Selma Lopes**, meus tutores pelos aconselhamentos que foram de suma importância para melhoria deste trabalho.
- Ao **Doutor Carlison de Oliveira** pelo carinho e receptividade de sempre nas minhas idas ao ambulatório de Alergologia e Imunologia do Magalhães Netto.
- A minha querida e amada **LADERM – Liga Acadêmica de Dermatologia da Bahia**, e **todos os seus membros**, pela oportunidade de conhecer um pouco mais sobre as doenças dermatológicas que frequentemente afetam a nossa população e onde sempre recebi o apoio e o incentivo necessário para seguir a jornada do aprendizado.
- A **minha mãe**, por sua dedicação ímpar, seu incentivo e o seu carinho nos momentos de dificuldades.
- À **Faculdade de Medicina da Bahia**, a **todos os meus mestres**, e aos **pacientes**, que me proporcionaram o melhor ambiente e conhecimento infindável para o meu aprendizado e desenvolvimento profissional.
- E aos **meus queridos colegas**, que são o apoio diário fundamental para seguir sempre em frente e confiante de um futuro certo e melhor.



## SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, FLUXOGRAMA, QUADROS E TABELAS.....	2
I. RESUMO.....	3
II. INTRODUÇÃO.....	4
III. MÉTODOS.....	9
IV. RESULTADOS.....	11
IV. 1. BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS.....	11
IV. 2. OMALIZUMABE NA UCE.....	12
IV.2.1. ESTUDOS RANDOMIZADOS.....	12
IV.2.2. ESTUDOS QUE NÃO APRESENTARAM RANDOMIZAÇÃO.....	19
V. DISCUSSÃO.....	28
VI. CONCLUSÃO.....	33
VII. SUMMARY.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

## ÍNDICE DE FIGURAS, FLUXOGRAMA, QUADROS E TABELAS.

FIGURA 01: Aspectos característicos da lesão urticariforme.....	4
FIGURA 02: Algoritmo de tratamento para urticária crônica.....	6
FIGURA 03: Papel dos alérgenos e autoimunidade mediada por IgE.....	6
FIGURA 04: Mecanismo do omalizumabe (anti-IgE) .....	7
FLUXOGRAMA 01: Seleção dos artigos.....	13
QUADRO 01: Estudos randomizados na UCE.....	14
QUADRO 02: Estudos que não apresentam randomização na UCE.....	23
TABELA 01: Resultado da aplicação dos descritores nas bases de dados.....	12
TABELA 02: Características demográficas e clínicas basais dos estudos randomizados.....	20
TABELA 03: Características demográficas e clínicas basais dos estudos que NÃO apresentaram randomização.....	29

## I. RESUMO:

### **Uso de omalizumabe em dose terapêutica de 150mg no tratamento da urticária crônica espontânea: Revisão sistemática da literatura.**

**Introdução:** A urticária é uma das patologias que mais interferem de forma negativa nas atividades diárias e qualidade de vida. Caracteriza-se pelo aparecimento de erupções cutâneas pruriginosas, eritema e edema, durando algumas horas, sem deixar lesões residuais. Quando ocorre diariamente por mais de seis semanas, considera-se como urticária crônica, que pode ser espontânea ou induzida. Os sintomas cutâneos são secundários a ativação de mastócitos que liberam principalmente histamina. O tratamento da urticária crônica espontânea compreende o uso de anti-histamínicos H1 em até quatro vezes a dose habitual. Quando não ocorre melhora com o uso desses medicamentos, as diretrizes terapêuticas atuais recomendam a associação com o omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, seguido pelo uso de ciclosporina. A dose atualmente recomendada do omalizumabe é de 300mg por via subcutânea a cada 04 semanas, porém existem relatos de pacientes que respondem com a dose de 150mg. **Objetivo:** Verificação dos dados na literatura, referentes ao uso do omalizumabe na dose de 150 mg para o tratamento da urticária crônica espontânea. **Metodologia** Revisão sistemática, através de busca nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs de artigos publicados a partir do ano 2000. Os descritores para esta pesquisa foram empregados em combinação booleana ou não, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. **Resultados:** Todos os artigos utilizados para esta análise demonstraram a eficácia do omalizumabe em doses de 150mg e 300mg, sendo que a dose de 300mg tem melhores resultados. Os efeitos adversos foram relatados em ambas as dosagens, sendo mais frequentes na dose de 300mg, apesar disto, o omalizumabe tem se mostrado eficaz e seguro no tratamento da UCE. Não foi possível determinar o perfil dos pacientes que se beneficiam utilizando a dose de 150 mg no tratamento da UCE. **Conclusão:** Apesar dos estudos analisados por este trabalho terem demonstrado eficácia e segurança na utilização da dose de 150mg do omalizumabe, estes resultados ainda se mostram incipientes devido ao pequeno número de trabalhos e pela falta de mais estudos que possam corroborar na utilização dessa dose. Muitos autores alegaram que esta falta de estudos é decorrente, justamente, do alto custo financeiro do tratamento.

**Palavras chaves:** 1. Urticária, urticária crônica espontânea (UCE), 2. Omalizumabe, 3. Anticorpo monoclonal, 4. Imunoglobulina E.

## II. INTRODUÇÃO

A urticária é uma erupção caracterizada pelo súbito aparecimento de lesões papulosas, edemaciadas e pruriginosas de breve duração que são conhecidas como urticas (Fig. 01)<sup>1</sup>. As lesões são provenientes da liberação de mediadores químicos, especialmente a histamina, que é um dos produtos dos mastócitos, células que estão localizados em torno de vasos da derme. A histamina é um mediador que ativa receptores de superfície ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  e  $H_4$ ). A ativação dos receptores  $H_1$  e  $H_2$  promove algumas ações locais e uma delas é o aumento da permeabilidade vascular que é a principal indutora da formação das urticas.<sup>2</sup>

**Fig. 01:** Aspecto característico da lesão urticariforme: presença de placas eritematosas, edematosas e circulares.



**Fonte:** Arquivo pessoal de Dr. Régis de Albuquerque Campos.

Morfologicamente as lesões urticariformes expõem um pequeno infiltrado mononuclear perivascular, com alguns poucos neutrófilos e eosinófilos. O edema observado na derme contém feixes de fibras de colágeno bem espaçadas. Os mastócitos residem ao redor das vênulas dérmicas, e sua degranulação pode ser observada utilizando-se a coloração especial Giemsa.<sup>3</sup>

O mecanismo de formação das placas de urticas envolve a tríplice reação de Lewis: primeiro o eritema oriundo da dilatação capilar, depois uma resposta secundária por reflexos nervosos axonais que consiste em uma dilatação arteriolar e por fim, o extravasamento de fluido intravascular para o espaço extravascular gerado por conta do aumento da permeabilidade vascular. A estimulação dos mastócitos tem como fonte principal a excitação antigênica do IgE ligado ao seu receptor de alta afinidade ( $Fc\epsilon R1\alpha$ ), além de outros mecanismos que envolvem a

ativação do complemento (C3a e C5a), estimulação colinérgica e secretagogos histaminérgicos diretos.<sup>4</sup>

Clinicamente a urticária se apresenta de diversas formas e aproximadamente 15% da população irá sofrer ao menos um quadro agudo da patologia no transcorrer da vida. A doença representa 2% das consultas em dermatologia e alergologia. A urticária é classificada em aguda quando suas manifestações episódicas não ultrapassam a duração de seis semanas ou crônicas quando superam esse período.<sup>4</sup>

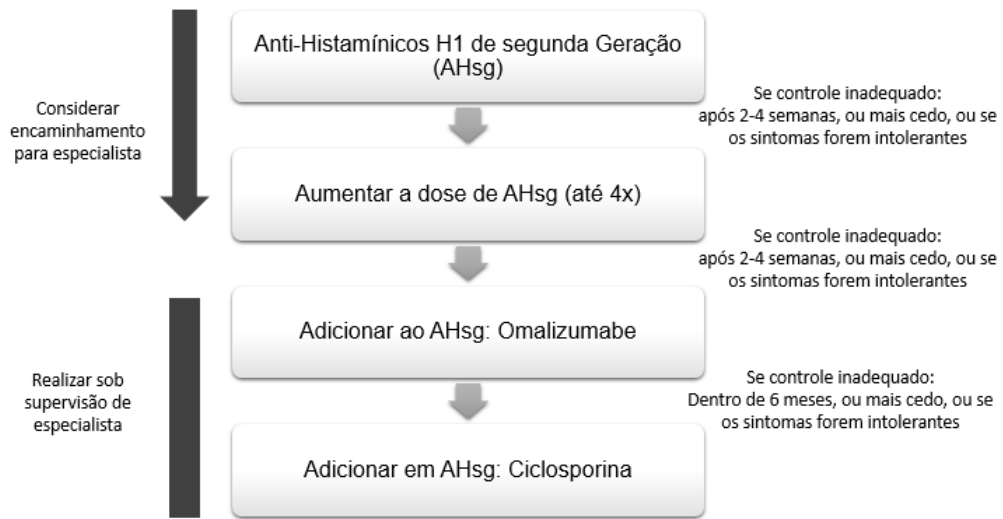
A urticária crônica pode ser espontânea ou induzida. Aproximadamente metade dos casos de urticária crônica espontânea podem ser considerados como doenças autoimunes pela ocorrência de anticorpos direcionados aos receptores de alta afinidade a imunoglobulina tipo E (FcεRIα) dos mastócitos e de outras células como os basófilos.<sup>2</sup> As urticárias crônicas induzidas são representadas pelas urticárias físicas (dermografismo, urticária de pressão tardia, solar, ao frio ou ao calor) e pelas urticárias de contato, colinérgicas e aquagênica.<sup>2</sup>

O esquema terapêutico para tratar a urticária crônica espontânea compreende intervenções não-farmacológicas e farmacológicas.<sup>3</sup> Infelizmente, são poucas as opções para tratamento das manifestações urticariformes. A Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), a Rede Europeia Global de Alergia e Asma (GA<sup>2</sup>LEN), o Fórum de Dermatologia Europeia (EDF) e a Organização Mundial de Alergia (WAO) recomendam uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração na dose convencional recomendada em bula como primeira linha de tratamento. Caso não ocorra melhora com essa dose após duas semanas a quatro semanas, recomenda-se o aumento da sua dose, que pode ir até quatro vezes a dose habitualmente recomendada<sup>5</sup>.

Finalmente, se não ocorrer melhora, deve-se lançar mão de uma das opções terapêuticas: omalizumabe (XOLAIR®), ou a ciclosporina (Fig. 02). Em casos de exacerbação da doença, se faz uso de corticosteroides de curto prazo, no máximo por um período de 10 dias.<sup>5-6</sup>

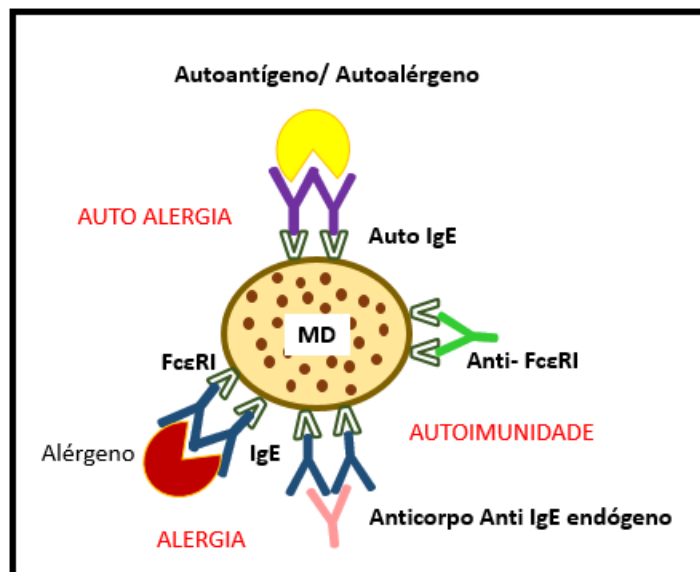
O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado e recombinante do tipo anti-IgE que teve seu uso aprovado para terapêutica em adultos e crianças acima de 12 anos no tratamento da asma moderada a grave mediadas por IgE. No final de 2014, esse anticorpo foi aprovado para uso na urticária crônica espontânea na Europa e nos Estados Unidos e em dezembro de 2015, no Brasil.<sup>7</sup>

**Fig. 02:** Algoritmo de tratamento para urticária crônica.



**Fonte:** Feito pela autora, adaptado de Zuberbier, T. et al (2018).<sup>6</sup>

**Fig. 03:** Papel dos alérgenos e autoimunidade mediada por IgE: Receptores FcεRI na degranulação de mastócitos em pacientes com urticária espontânea.

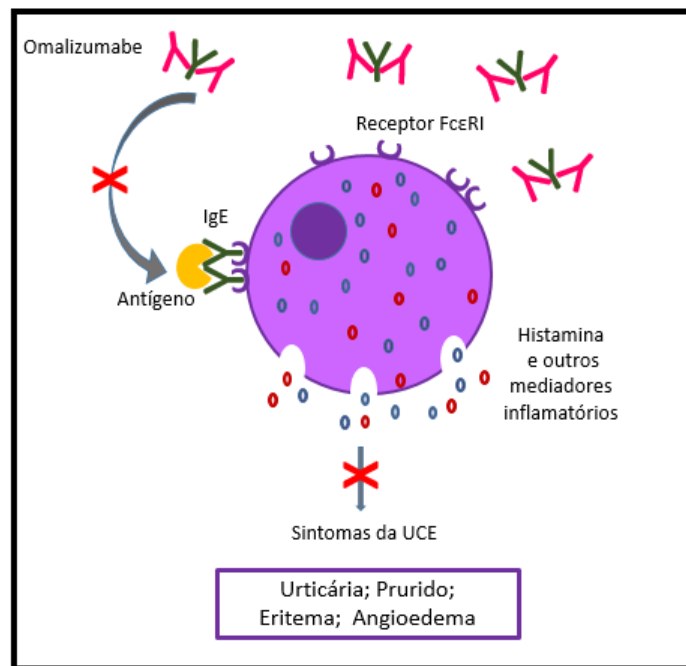


**Fonte:** Feito pela autora, adaptado de GODSE, K, et al (2016).<sup>9</sup>

O uso do omalizumabe é restrito a pacientes que cursam com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento convencional. Como o omalizumabe é um anticorpo monoclonal da classe IgG1k que se liga à imunoglobulina E livre no sangue, ocorre uma menor ligação da IgE ao seu receptor de alta afinidade nos mastócitos da pele e menor expressão desse receptor, resultando numa menor atividade dessas células (Fig. 03)<sup>5</sup>.

Devido a essa modulação da atividade dos mastócitos, o uso do omalizumabe foi avaliado para tratamento da urticária crônica espontânea (Fig. 04). Os estudos de avaliação da eficácia do omalizumabe na urticária crônica espontânea utilizam um questionário de atividade da urticária, o UAS (Índice de Atividade de Urticária) que avalia tanto o número de lesões de urticária, bem como o prurido proveniente das mesmas.<sup>5</sup>

**Fig. 04:** Mecanismo do omalizumabe (anti-IgE): prevenção da degranulação dos mastócitos



**Fonte:** Feito pela autora, adaptado de GODSE, K, et al. (2016).<sup>9</sup>

Maurer et al (2013)<sup>8</sup>, realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que avaliou a eficácia e a segurança do omalizumabe em 323 pacientes que receberam doses de 75 mg, 150 mg, ou 300 mg ou placebo, com duração de 16 semanas. Os resultados revelaram

que a eficácia do omalizumabe em se tratando das alterações do índice UAS7<sup>a</sup> foram significativamente melhores nos grupos que receberam as doses de 150mg e 300mg em relação ao grupo que recebeu 75mg ou placebo.

Estes mesmos autores relataram que o omalizumabe administrado em doses de 150mg/mês ou 300mg/mês em intervalos de 4 semanas fizeram com que os pacientes apresentassem uma redução significativa dos sintomas, em comparação ao grupo placebo. Contudo, foi percebido que os efeitos adversos foram observados principalmente no grupo que recebeu a dose mais elevada (300mg) em relação ao outro grupo que teve também uma boa eficácia e menores efeitos colaterais (150mg).<sup>8</sup>

Kaplan et al (2013) apud CARRILLO et al (2014)<sup>5</sup> descreveram em seu estudo uma frequência de 83,7% de efeitos adversos no grupo que recebeu uma dose de 300mg de omalizumabe por 16 semanas, dos quais os autores atribuíram pelo menos 11,1% de eventos ligados realmente ao uso do imunomodulador. Estes autores consideraram como eventos adversos náuseas, diarreias, dores abdominais e outras dores, além de cefaleia e infecções do trato respiratório superior.<sup>5</sup>

Godse et al (2016)<sup>9</sup> trazem o resultado de estudos considerados de suma importância na referência de tratamento da urticária crônica espontânea com o anti-anticorpo IgE omalizumabe. O ASTERIA-I levanta dados relevantes sobre o uso do omalizumabe em doses de 75mg ( $n=78$ ), 150mg ( $n= 80$ ), 300mg ( $n= 81$ ) e placebo ( $n= 80$ ), que foram seguidos por 16 semanas. Em um segundo estudo, o ASTERIA-II seguiu por 12 semanas 4 grupos de pacientes com urticária crônica espontânea, onde 79 deles utilizaram uma dose de 300mg de omalizumabe, 83 uma dose de 150mg, 82 uma dose de 75mg e 79 utilizaram placebo. Estes estudos demonstraram eficácia e segurança na utilização das doses acima citadas do anticorpo monoclonal, bem como foi assegurado a diminuição das lesões (34-44%) e do prurido (62-71%). Entretanto, é válido citar que os mesmos estudos encontraram como efeitos colaterais comuns cefaleia, dores articulares e infecções do trato respiratório superior.<sup>9</sup>

Atualmente é preconizada uma dose padrão de omalizumabe de 300mg/mês para cada paciente. Há relatos publicados onde se utiliza uma dose de 150mg/mês e que a mesma teria condições adequadas de manter de forma semelhante a qualidade de vida em uma parcela considerável dos portadores de urticária crônica espontânea que são avaliados como bons respondedores.<sup>8</sup>

---

<sup>a</sup> UAS7 - *Urticaria activity score over 7 days* - é a soma dos escores médios diários do UAS (média dos escores da manhã e da noite) durante 7 dias (escala, 0-42).



Uma dose reduzida à metade favoreceria a disponibilização do medicamento para um número maior de pacientes, já que o custo de cada ampola da solução injetável contendo 150mg varia entre R\$2.009,00 a R\$2.750,00<sup>b</sup>, então, o custo seria também reduzido à metade para o sistema de saúde vigente no Brasil.

O SUS, em sua carta aos usuários, artigo 3º, preconiza que toda pessoa tem direito ao tratamento adequado e no tempo certo para resolver o seu problema de saúde.<sup>10</sup> Para que este artigo possa ser efetivo e se faça cumprir a lei 8.080/1990, é necessário que os recursos disponíveis para a saúde sejam utilizados de maneira apropriada. Com este pensamento, esta monografia de conclusão de curso tenta demonstrar a efetividade de uma dose terapêutica mais baixa (150mg/mês) que pode ser utilizada nos pacientes que respondem bem a esta dosagem.

O **principal objetivo** deste estudo é avaliar a eficácia do omalizumabe em dose terapêutica de 150mg em pacientes com urticária crônica espontânea sem resposta satisfatória a terapêutica convencional com anti-histamínicos H1. Os **objetivos secundários** relacionados ao uso do omalizumabe na urticária crônica espontânea (UCE) é avaliar os efeitos adversos trazidos pela dose de 150 mg e determinar o perfil dos pacientes que se beneficiaram utilizando a dose de 150 mg no tratamento desta condição clínica.

### III. MÉTODOS

Este estudo consiste de uma revisão sistemática da literatura de artigos originais sobre o uso do omalizumabe em dose terapêutica de 150 mg na UCE. As bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs foram utilizadas na busca dos artigos para esta revisão. Os estudos inclusos necessitariam fundamentalmente terem sido publicados a partir do ano de 2000 até maio de 2018 e exibirem pelo menos um dos descritores em suas referências: *urticária*, *urticária crônica espontânea*, *omalizumabe*, *xolair*, *anticorpo monoclonal* e *imunoglobulina IgE*.

A pesquisa foi limitada a artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, os descritores foram utilizados sozinhos ou em combinação booleana visando ampliar a margem de achados.

---

<sup>b</sup> Informações retiradas do domínio: [<https://consultaremedios.com.br/xolair/p>].

Pelo menos dois revisores independentes (pesquisadora e orientador científico) selecionaram os artigos, bem como a triagem dos mesmos mediante leitura de seus resumos, incluindo:

- Estudos que avaliaram a eficácia do omalizumabe em dose terapêutica de 150mg;
- Estudos que incluíram pacientes com urticária crônica espontânea;
- Estudos que apresentassem pacientes que foram refratários ao tratamento convencional com anti-histamínicos H1.

Os artigos que não fizeram referência ao uso do omalizumabe para UCE, bem como os que não fizeram menção a dosagem de 150mg na terapêutica não foram incluídos nesta revisão. Após a seleção dos artigos, as informações foram categorizadas em uma matriz de aferição dos dados, os itens inclusos são:

1. **Autoria/ Ano /País;**
2. **Desenho de estudo/GRADE;**
3. **Número de pacientes / População;**
4. **Doses estipuladas;**
5. **Redução da UAS** (*Urticaria Activity Score*. Escore de atividade da urticária, sistema de pontuação baseado num diário do paciente que classifica a quantidade de placas e a intensidade do prurido dentro de 24 horas em uma escala de 0 a 3)<sup>8</sup>;
6. **Resposta Satisfatória** (a resposta satisfatória foi avaliada de modo quantitativo através da porcentagem de indivíduos que obtiveram uma resposta terapêutica aceitável, segundo os autores de cada estudo em questão, não sendo necessária a remissão completa dos sintomas);
7. **Tempo médio para resposta satisfatória;**
8. **Tempo médio do tratamento** (foi quantificado tempo ao qual foi administrado o omalizumabe, bem como o tempo de acompanhamento);
9. **Efeitos adversos.**

Se fez necessário adequar a matriz de aferição para cada tipo de estudo encontrado, a fim de melhorar a análise dos dados coletados. Deste modo, o produto final desta revisão sistemática foi a análise descritiva dos dados coletados.

Este estudo teve como lista de checagem o Método *PRISMA*<sup>c</sup> para revisões bibliográficas.

#### IV. RESULTADOS

##### IV 1. BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A Tabela 01 exibe o número de artigos encontrados em cada base de dados a partir do uso dos descritores e combinações booleanas.

Para a base de dados PubMed, elegeram-se as combinações “*urticaria AND omalizumab*” e “*urticária crônica espontânea AND omalizumab*”. A combinação “*urticaria AND xolair*” gerou os mesmos estudos que a combinação escolhida com o nome padrão da droga e o uso de cada descritor de forma não combinada gerou número de trabalhos ou insuficientes ou exorbitantes para esta análise.

A busca nas bases SciELO e Lilacs resultaram em artigos semelhantes ao da PubMed, o que indicou a combinação booleana “*urticaria AND omalizumab*” como mais viável para a apresentação deste estudo. Portanto, para esta combinação, as bases de dados geraram os mesmos artigos que já havia sido gerado pela base PubMed. Assim, as bases SciELO e Lilacs não contribuíram para esta revisão. Os filtros utilizados para a busca nas bases de dados envolveram ano de publicação, as línguas preestabelecidas (portuguesa, inglesa e espanhola), artigos com texto completo gratuito (TCG), artigos originais (ensaios clínicos, estudos retrospectivos e prospectivos, relatos de casos) e estudos que foram realizados em humanos.

Desta forma, 77 artigos inicialmente foram selecionados na busca eletrônica. Destes, 65 publicações foram excluídas. Alguns eram duplicados e outros foram excluídos ou por não mencionarem UCE ou por não trazerem como ponto de análise a dose de 150 mg de omalizumabe no estudo. A maioria dos artigos que foram excluídos traziam o omalizumabe (Xolair<sup>®</sup>) para o tratamento da asma ou outras afecções, como dermatite atópica ou eczematosa. Ao final, doze (**12**) artigos foram incluídos segundo a leitura total de seu texto e trazem a utilização do omalizumabe em dose de 150 mg, comparativamente a placebo, dose de 75 mg e/ou dose de 300mg, ou os três.

---

<sup>c</sup> PRISMA: Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (é um checklist com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas. O objetivo do PRISMA é ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análises). Fonte: [<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf>].

<b>Tabela 01. Resultado da aplicação dos descritores nas bases de dados.</b>			
Descritor/ Combinação Booleana	SCIELO (*)	PUBMED	LILACS (*)
<b>Urticária</b>	173	153	578
<b>UCE</b>	11	217	23
<b>Omalizumab</b>	16	63	24
<b>Xolair</b>	0	0	0
<b>Imunoglobulina IgE</b>	16	333	545
<b>Anticorpo Monoclonal</b>	178	5131	1483
<i>Urticária AND omalizumab</i>	6	128	7
<i>Urticária AND Xolair</i>	6	128	7
<i>UCE AND omalizumab</i>	6	128	7

**\* Duplicidade de Artigos**

O fluxograma 1, mostra o processo de seleção dos artigos. Dos artigos selecionados para análise global, 4 são estudos randomizados, 8 são estudos que não apresentaram randomização cujos desenhos estruturais são: 3 estudos de análises retrospectivas, 2 relatos de casos, 2 séries de casos e 1 estudo prospectivo aberto.

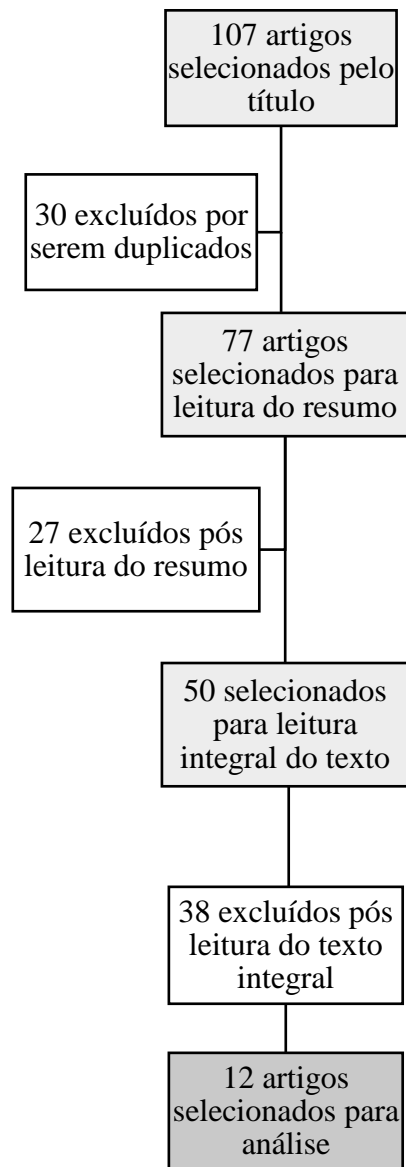
#### IV. 2. OMALIZUMABE NA UCE

##### IV 2.1. ESTUDOS RANDOMIZADOS

Dos trabalhos selecionados para a análise, quatro apresentam randomização como desenho de estudo.

O quadro 01 traz um comparativo entre os artigos randomizados. Em conjunto esses quatro trabalhos analisaram a eficácia do omalizumabe em 968 pacientes e como método, todos os estudos aplicaram o UAS e o score médio de gravidade da coceira semanal (ISS) como comparativo avaliativo do quadro urticariformes.

## FLUXOGRAMA 01. Seleção dos artigos.



<b>Quadro 01. Estudos randomizados na UCE</b>								
<b>Autoria/ Ano /País</b>	<b>Desenho de estudo/ GRADE</b>	<b>Nº de pacientes/ População</b>	<b>Doses estipuladas</b>	<b>Redução UAS</b>	<b>Resposta Satisfatória</b>	<b>Tempo médio para resposta Satisfatória</b>	<b>Tempo Médio do tratamento</b>	<b>Efeitos adversos</b>
<b>Sarbjit S. Saini et al, 2015. EUA(*)</b>	CPDCR/ 1A	318/ Alemães, Americanos estadunidenses, Dinamarqueses, Espanhóis, Franceses, Italianos, Poloneses e Turcos	Placebo, 75mg, 150mg e 300mg.	SIM	UAS: (75mg, P = 0,0010; 150 mg, P = 0,0012; 300 mg, P= 0,0001);	4 sem placebo, 3 sem 75mg, 2 sem 150 mg, 1 sem 300 mg	40 sem. (24 sem. de tratamento + 16 sem. de acompanhamento).	Cefaleia, artralgia e reações no local de injeção.
<b>Marcus Maurer et al, 2013. Alemanha (*)</b>	CPDCR/ 1A	323/ Alemães, Americanos estadunidenses, Espanhóis e Ingleses	Placebo, 75 mg, 150mg e 300 mg.	SIM	Redução do ISS: [75 mg (P=0,46) 150mg (P= 0,001) 300mg (P < 0,001)]	12 sem (**).	28 sem. (12 sem de tratamento + 16 sem. de acompanhamento).	Cefaleia foi o EA mais relatado
<b>Michihino Hide et al, 2018 Japão</b>	CPDCR/ 1A	105/ Japoneses	Placebo, 150mg e 300mg.	SIM	Redução do ISS: -9,54 (SE 0,85), -7,29 (SE 0,87) e -5,17 (p <0,001 e p = 0,006, SE 0,86) nos grupos de 300 mg, 150 mg e placebo, respectivamente.	Entre 2- 4 sem (**).	24 sem. (12 sem. de tratamento + 12 sem. de acompanhamento).	Nasofaringite e eczema.
<b>Michihiro Hide et al, 2017 Japão e Coréia</b>	CPDCR/ 1A	218/ Japoneses e Coreanos	Placebo, 150mg e 300mg	SIM	Redução do ISS em -10.22 (SE 0.57), -8.80 (SE 0.59) e -6.51 (SE 0.58) nos grupos de 300mg, 150 mg e placebo respectivamente	1 sem	26 semanas (2 sem. de triagem + 12 sem. de tratamento + 12 semanas de acompanhamento).	Nasofaringite, eczemas e IVAS

					(300 mg, p < 0.001; 150 mg, p = 0.006 vs. Placebo)			
<b>CPDCR: controle-placebo, duplo-cego, randomizado; ISS: linha de base no escore semanal de gravidade da coceira; MID: diferença minimamente importante no ISS; Eas: proporções de pacientes que experimentaram um ou mais tratamentos eventos adversos. SE: Standard Error</b> <b>(*) Estudos Multicêntricos, país mencionado do primeiro autor do estudo.</b> <b>(**) Houve uma diferença significativa entre o grupo recebendo 150 mg ou 300 mg de omalizumabe e o grupo placebo com respeito para todos os pontos finais secundários pré-especificados da linha de base em UAS7 e a pontuação semanal para o número de urticas.</b>								

Nestes estudos randomizados foram alocados pacientes com UCE de ambos os gêneros, entre adolescentes e adultos na faixa etária de 12 a 75 anos. A maior parte dos pacientes já apresentavam UCE a mais de 1 ano, e alguns deles cursavam com angioedema associado ao quadro. A tabela 02 traz algumas características demográficas e clínicas basais dos pacientes analisados pelos respectivos estudos. Com relação a terapêutica utilizada para tratar essa condição, foram recrutados pacientes que não respondiam a terapia habitual utilizada (anti-histamínicos H1 na dose padrão estabelecida ou até 4 vezes esta dosagem).

Saini et al (2015)<sup>11</sup>, demonstraram que houve uma redução considerável na linha de base no ISS semanal em todos os grupos logo na primeira semana, mas a diferença minimamente importante (MID) em relação ao tempo médio no ISS semanal foi de redução observada no UAS7 (escore de atividade de urticária em 7 dias) em 3 semanas para a dose de 75 mg, 2 semanas para a dose de 150 mg e 1 semana para a dose de 300mg em relação ao placebo que necessitou de 4 semanas para observação de uma diferença minimamente importante. A diferença observada em seu estudo foi significativamente melhor em relação aos grupos que receberam doses de omalizumabe do que o grupo que recebeu placebo (75mg, P = 0,0010; 150 mg, P = 0,0012; 300 mg, P = 0,0001) e ISS: (placebo, 2,02 pts; omalizumabe 75 mg, 3,07 pts; omalizumabe 150 mg, 3,24 pts; omalizumabe 300 mg, 5,34 pts. Dos 262 (82,1%) pacientes completaram 40 semanas estudo e 265 (83,1%) pacientes completaram as 24 semanas período de tratamento.

Maurer et al (2013)<sup>8</sup>, demonstraram que na população que recebeu as doses de 150 mg e de 300 mg de omalizumabe o tempo médio para resposta MID no UAS7 foi significativamente menor (2 semanas e 1 semana respectivamente) em relação ao grupo placebo que necessitou de 4 semanas para observar uma resposta MID significativa, colaborado para o mesmo achado de Saini et al (2015)<sup>11</sup>. Estes mesmos autores, observaram que as alterações médias da linha de base de gravidade de coceira semanal na semana 12, foram melhores de forma mais expressiva nos grupos que receberam a dose de 150mg e 300mg da droga ( $-8,1 \pm 6,4$ , P = 0,001) e ( $-9,8 \pm 6,0$ , P <0,001) respectivamente, mas não no grupo que recebeu a dose de 75mg ( $-5,9 \pm 6,5$ , P = 0,46), em relação ao placebo ( $-5,1 \pm 5,6$ ). Na análise da 12ª semana, os pacientes que ficaram completamente livres de urticária foi de 10% no grupo placebo, 18% no grupo de 75 mg de omalizumabe, 23% no grupo tratado com 150 mg, e 53% no grupo randomizado para 300 mg de omalizumabe; entre os pacientes que estavam livres tanto da urticária quanto do prurido (ou seja, uma pontuação UAS7 de 0), as proporções foram de 5%, 16%, 22% e 44%, respectivamente para placebo, 75mg, 150mg e 300 mg do fármaco.



Hide et al (2018)<sup>12</sup> avaliaram 105 pacientes japoneses e observaram que em ambos os grupos que receberam o omalizumabe (150mg e 300mg) houve uma diminuição média maior no ISS durante todo o período que correspondeu ao tratamento em relação ao grupo placebo. Contudo, estes autores relataram que a diminuição da linha de base sugeriu uma resposta dose dependente já que foi observado uma relação de maior mudança no ISS no grupo que recebeu 300mg da droga em relação ao que recebeu 150mg da mesma. Apesar disto, durante o período de acompanhamento, mas mudanças de linha de base no ISS foram relativamente semelhantes e maiores nos grupos que receberam o omalizumabe em relação ao grupo placebo até a semana 19.

Hide et al (2017)<sup>13</sup> e outros pesquisadores, demonstraram em um estudo anterior que a resposta dose dependente já havia sido observada na amostra de população asiática utilizada na pesquisa. Segundo os autores, na semana 4, a proporção de respondedores completos (UAS7=0) foram maiores nos indivíduos que estavam utilizando o omalizumabe, em relação ao placebo e foram mais perceptivas nos pacientes em uso de 300mg do que nos em uso de 150mg da droga, sendo na semana 4, 15% dos indivíduos utilizando 300mg, comparado com 10% dos em uso de 150mg da droga haviam respondido completamente ao fármaco. Os pesquisadores analisaram o tempo médio de alcance da resposta ISS7/MID e obtiveram 2,0 semanas para os pacientes tratados com omalizumabe, comparados com 5,0 semanas dos pacientes que estavam recebendo placebo.

Em relação à segurança, Saini et al (2015)<sup>11</sup>, observaram que ao longo das 24 semanas de tratamento a proporção de pacientes que apresentaram um ou mais efeitos adversos (Eas) variou de 57% a 69% nos grupos que receberam omalizumabe em contrapartida, estes pesquisadores observaram um percentual de 51% no grupo controle. Cefaleia, artralgia e reações no local da injeção foram os efeitos adversos mais observados por estes autores. Esses efeitos foram percebidos e mais frequentes nos grupos utilizando o omalizumabe que no grupo placebo. Segundo os mesmos autores a maioria dos Eas foram de leve (34 de 50 eventos) a moderada intensidade (14 de 50 eventos), e mais presentes no grupo com a dose de omalizumabe mais alta (300mg), portanto, foi observado a presença de Eas aumentada de forma dose dependente. Dois eventos graves foram relatados um em uso de 150 mg e outro em uso de 300mg, três eventos graves no grupo que recebeu 75mg e os demais eventos graves foram relatados no grupo que utilizou placebo (4 eventos).

Maurer et al (2013)<sup>8</sup>, encontraram a proporção de pelo menos um Eas de forma semelhante nos grupos analisados: 61% no grupo placebo, 59% naqueles que receberam 75 mg

de omalizumabe, 67% naqueles que receberam 150 mg de omalizumabe, e 65% nos que receberam 300 mg de omalizumabe. Segundo estes autores, durante o período de estudo de 28 semanas, houve relatos de nove eventos adversos graves, com cinco relatado no grupo que recebeu 300 mg de omalizumabe (6%), dois no grupo placebo (3%), e um evento para cada um nos grupos que recebem 75 mg e 150 mg de omalizumabe (1% para cada). A maioria dos eventos adversos foi relatada nos grupos de 150 mg e 300 mg durante o período de acompanhamento, quando nenhum medicamento estava sendo administrado. Nenhuma morte ou episódios de choque anafilático foram relatados durante o estudo. No grupo de 150mg a maioria dos Eas foram relatos de cefaleia.

Hide et al (2018)<sup>12</sup> encontraram uma incidência de Eas possivelmente relacionados ao tratamento de 14,3%, 11,8% e 13,9% para omalizumabe 300 mg, omalizumabe 150 mg e placebo, respectivamente. Nasofaringite foi o Ea mais relacionado e as incidências de eczema, miliária, sonolência, acne, bronquite foram mais elevadas no omalizumabe 300 mg do que no grupo com dose de 150mg de omalizumabe e placebo.

No estudo anterior com outros pesquisadores, Hide et al (2017)<sup>13</sup>, perceberam que os Eas foram semelhantes a estudos prévios elaborados que utilizavam o omalizumabe na terapêutica da asma. Tais efeitos adversos incluíam cefaleia e eczema, sendo que os grupos que receberam a droga apresentavam maior incidência dos Eas em relação ao grupo que recebeu placebo.

Ambos os estudos de Hide et al (2017, 2018)<sup>12, 13</sup> concluíram que os resultados clínicos sugerem que as diferenças étnicas não apresentam impacto significativo nem em relação a eficácia e nem relacionado a segurança da droga. Estes autores acreditam que a consistência dos resultados clínicos do omalizumabe fortalecem o nível de evidência do uso deste tratamento em pacientes orientais que sejam refratários ao tratamento convencional da UCE.

Nenhum dos quatro estudos analisados tiveram óbitos ou eventos anafiláticos como Ea importante. Pelas proporções encontradas e analisadas pelos estudos, a maioria dos Eas ocorrem na dose de 300mg e cefaleia na dose de 150mg. Considerando os parâmetros de eficácia dos autores, os estudos demonstraram uma resposta satisfatória na maioria dos pacientes em uso de omalizumabe, especialmente nas doses de 150mg e 300mg. É válido ressaltar que em todos os estudos, os pacientes tinham permissão de utilização de anti-histamínicos H1 em dosagem padrão média (25mg de defenidramina) ou conforme necessidade (igual ou dose superior à 80mg de defenidramina).

Em relação as características dos pacientes que utilizaram o omalizumabe na dose de 150mg, a maioria era de mulheres, brancas, entre 18 e 64 anos, sendo a média etária próximo aos 40 anos, conforme pode ser visto na tabela 02.

#### IV. 2.2. ESTUDOS QUE NÃO APRESENTARAM RANDOMIZAÇÃO

Dos estudos selecionados para esta revisão que não apresentaram randomização, 3 tiveram como desenho a análise retrospectiva, 2 séries de casos, 2 relatos de casos e 1 estudo prospectivo aberto. O quadro 02 traz um comparativo entre os artigos não randomizados.

Em conjunto esses oito trabalhos analisaram a eficácia do omalizumabe em 214 pacientes, sendo que em um dos estudos 7 pacientes não apresentavam urticária crônica espontânea (UCE).

Em todos os estudos não randomizados foi considerado como resposta satisfatória a redução do UAS7 de antes da aplicação da droga até o término do tratamento ou do acompanhamento do paciente. Os estudos que consideraram remissão total ou resposta completa – RC, tiveram como base a redução do UAS7 a 0 ou 1 e resposta satisfatória ou parcial (RP), quando o UAS7 foi reduzido a 2. Nestes estudos o omalizumabe foi analisado nas dosagens de 150mg e 300mg e o tempo médio de resposta para se atingir um resultado considerado satisfatório pelos autores variou de 2 dias a 6 meses, conforme pode ser verificado no quadro 02.

Rottem et al (2014)<sup>14</sup> realizaram uma revisão retrospectiva multicêntrica com 43 pacientes israelenses, que foram tratados para UCE com omalizumabe em doses mensais que estavam disponíveis de 150mg ou 300mg. Estes autores consideraram como resposta completa (RC) a resolução dos sintomas apenas com o uso do omalizumabe (UAS7=0) e resposta satisfatória ou parcial (RP) quando os pacientes apresentavam melhoria da condição inicial, mas ainda requeriam uso intermitente de anti-histamínicos. Dos pacientes estudados, 14 receberam apenas uma injeção de omalizumabe, 29 receberam em média de 4,3 ( $\pm$  3,2) injeções da droga, sendo que 30 pacientes receberam a dosagem de 150 mg/mês. Nesta coorte retrospectiva, aqueles que receberam injeções múltiplas, 7 receberam mais de uma injeção, mas apenas uma vez a cada 2-12 meses, e os outros 22 foram tratados regularmente a cada mês.

**Tabela 02. Características demográficas e clínicas basais dos estudos randomizados**

	Saini, S.S. et al, 2015.				Maurer, M. et al, 2013.				Hide, M. et al, 2018.			Hide, M. et al, 2017.		
	Placebo n° 80	75mg n° 77	150mg n° 80	300mg n° 81	Placebo n° 79	75mg n° 82	150mg n° 82	300mg n° 79	Placebo n° 36	150mg n° 34	300mg n° 35	Placebo n° 74	150mg n° 71	300mg n° 73
<b>18-40 anos</b>	41 (51,3%)	33 (42,9%)	29 (36,3%)	34 (42,0%)	30 (38,0%)	42 (51,0%)	32 (39,0%)	31 (39,0%)	33 (91,7%)	33 (97,1%)	28 (80,0%)	42,5*	43,6*	44,6*
<b>41-64 anos</b>	30 (37,5%)	35 (45,9%)	41 (51,3%)	42 (51,9%)	44 (56,0%)	31 (38,0%)	45 (55,0%)	39 (49,0%)						
<b>Sexo feminino</b>	52 (65%)	55 (71,4%)	64 (80,0%)	60 (74,1%)	55 (70,0%)	61 (74,0%)	65 (79,0%)	63 (80,0%)	22 (61,1%)	27 (79,4%)	20 (57,1%)	48 (64,9%)	43 (60,6%)	40 (54,8%)
<b>Branco</b>	64 (80,0%)	62 (80,5%)	63 (78,8%)	74 (91,4%)	70 (89,0%)	64 (78,0%)	70 (85,0%)	68 (86,0%)	---	---	---	---	---	---
<b>Negro</b>	10 (12,5%)	9 (11,7%)	9 (11,3%)	5 (6,2%)	6 (8,0%)	10 (20,0%)	6 (7,0%)	9 (11,0%)	---	---	---	---	---	---
<b>Japonês</b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	36 (48,6%)	34 (47,9%)	35 (47,9%)
<b>Coreano</b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	38 (51,4%)	37 (52,1%)	38 (52,1%)
<b>Outros</b>	6 (7,5%)	6 (7,8%)	8 (10,0%)	2 (2,5%)	3 (4,0%)	2 (2,0%)	6 (7,0%)	2 (3,0%)	---	---	---	---	---	---

<b>Tempo Médio do diagnóstico (em anos)</b>	7	7	7,6	6,2	7,2	5,3	7,2	6,1	< 2: 13 (36,1%) 2-10: 18 (50,0%) >10: 5 (13,9%)	< 2: 12 (35,3%) 2-10: 16 (47,1%) >10: 6 (17,6%)	< 2: 18 (51,4%) 2-10: 15 (42,9%) >10: 2 (5,7%)	4,7	5,1	3,6
<b>Presença de Angioedema</b>	44 (55,0%)	35 (45,5%)	38 (42,5%)	34 (42,0%)	30 (38,0%)	31 (38,0%)	38 (46,0%)	32 (41,0%)	2 (5,6%)	3 (8,8%)	3 (8,6%)	15 (20,3%)	12 (16,9%)	12 (16,4%)

(\* Média etária

Como resultado, os autores do estudo observaram a diminuição da UCE em 37 pacientes (86%), entre eles 21 pacientes (57%) apresentaram RC e 16 pacientes (43%) RP. Na maior parte dos pacientes que responderam bem ao uso do omalizumabe (35 pacientes) o efeito de melhora foi notado nas primeiras semanas após a primeira aplicação da droga. Dos pacientes que fizeram uso de 150mg de omalizumabe, a recuperação completa ocorreu em 11 deles (36%), enquanto que nos pacientes que receberam a dose de 300mg, a remissão completa ocorreu em 10 deles (77%), ( $P = 0,02$ ).<sup>15</sup>

A falha do tratamento foi observada em 6 dos 14 pacientes (43%) que receberam apenas uma dose de 150 mg da droga. Dos 29 pacientes que receberam doses múltiplas não foram constatadas falhas ( $P = 0,0005$ )<sup>14</sup>.

Wilches et al, (2016)<sup>15</sup> realizaram uma análise retrospectiva com 26 pacientes equatorianos que receberam doses mensais de 150mg de omalizumabe, independente do nível sérico de IgE ou do peso corporal. Assim como Rottem et al (2014)<sup>14</sup>, Wilches (2016)<sup>15</sup> e seus colaboradores consideraram remissão completa a redução do UAS para 0-1 e parcial quando o UAS=2, mas fizeram análise diariamente do score de atividade de urticária, ao invés da análise semanal do mesmo. Dos 26 pacientes, 9 (34,6%) completaram 3 meses de tratamento e 4 completaram 5 meses de tratamento. Nos que completaram os 3 meses de tratamento a diminuição do UAS médio diário caiu de 5,7 pontos para 2,0 pontos. Destes 9 pacientes, 3 (33%) obtiveram uma RC e 4 (44,4%) conseguiram uma RP. A média da UAS diário desses pacientes durante os três meses de tratamento foi de 2,3 pontos (a diferença da linha de base média dos 9 pacientes que obtiveram melhora de UAS foi de 3,3 pontos – intervalo de confiança de 95%, 2,0-4,7 pontos,  $p=0,01$ ). Dos pacientes que completaram 5 meses de tratamento, 3 (75%) apresentaram resposta completa (RC) com diferença média entre a linha de base do UAS de 4,0 pontos, o que equivale a um intervalo de confiança de 95% (0,8-7,2). Os demais pacientes que não completaram pelo menos 3 meses de tratamento, 50% relatou RP com apenas 2 doses mensais de omalizumabe de 150mg.

**Quadro 02. Estudos que NÃO apresentam randomização na UCE**

Autoria/ Ano /País	Desenho de estudo/ GRADE	Nº de pacientes/ População	Doses estipuladas	Redução UAS	Resposta Satisfatória	Tempo médio para resposta Satisfatória	Tempo Médio do tratamento	Efeitos adversos
<b>Menachem Rottem et al, (2014). Israel</b>	ER/ 2A	43/ Israelenses	150mg e 300mg	SIM	RC ocorreu 11 de 30 doentes (36%) tratados com 150 mg e 10 dos 13 (77%) que foram tratados com 300mg (P = 0,02)	A partir de 1 semana de tratamento com dose de 150 mg	2- 12 meses	Um paciente sentiu palpitações e fraqueza durante as primeiras 2 horas do primeiro ciclo de omalizumabe
<b>Paul Wilches et al, (2016). Equador</b>	ER/ 2A	26/ Equatorianos (*)	150mg	SIM	9 pts. 3 meses de tratamento: 33% RC e 44,4% RP (IC 95%, 2,0-4,7 pts, p = 0,01)  4 pts. 5 meses de tratamento: 75,0% RC e 25% RP (IC 95% 0,8-7,2)  13 pacientes receberam apenas 1 dose da droga com 15,4% RC	3 meses	3 -5 meses	Não houve relatos
<b>Luis Felipe Ensina et al, (2016). Brasil</b>	ER/ 2A	47/ Brasileiros	150mg e 300mg.	SIM	300mg: 22 (84,6%) RC e 4 RP)  150mg: 12 (60%) RC	Variado	Variado	Não foram relatados
<b>Alicja Kasperka-</b>	SC/ 1C	9 Poloneses	150mg e 300mg	SIM	6 (66,6%) RC	2 dias	Variado	Não houve relato

<b>Zajac et al, (2016). Polônia</b>								
<b>Anna Cecilie Lefèvre; Mette Deleuran, Christian Vestergaard (2013) Dinamarca</b>	SC/ 1C	15 Dinamarqueses	150mg e 300mg	SIM	Redução do UAS7 31,1 a 8,0 (p < 0,001)	1 mês	Média de 15,33	1 paciente apresentou náuseas e outro cefaleia
<b>Mitja Kosnik et al, (2014). Eslovênia</b>	RdC/ 2C	4 Eslovenos	150mg e 300mg	SIM	4 (100%), 3 (75%) com 150mg	Logo após 1ª aplicação	Mínimo de 1 ano	Não houve relato
<b>Irene Fiorino et al, (2014) Itália</b>	RdC/ 2C	2 Italianas	150mg e 300mg	SIM	Redução de UAS7 = 0	2 dias	21 meses e 48 meses	Não houve relatos
<b>Gordon Sussman et al, (2014) Canadá</b>	EPA/ 1A	68 (61 UCE) Canadenses	150mg	SIM	UAS7 médio diminuiu de 32,2 no início do estudo para 5,7 (Toronto) e a média do UAS-7 diminuiu de 24,4 para 2,2 (Quebec) após o último tratamento com omalizumabe	6 meses (média de RC em 60% dos pacientes)	Até 25 meses	Não houve relato

**ER: Estudo Retrospectiva; SC: Série de Casos; RdC: Relato de casos; EPA: Estudo prospectivo Aberto**

**RC: resposta completa (A resposta completa foi definida como resolução completa de sintomas e sem necessidade de medicamentos adicionais ao omalizumabe, equivalente a USA = 0-1). RP: resposta satisfatória ou parcial, equivalente a USA=2 (Foi definida como uma melhora na condição do paciente, com o paciente ainda requerendo doses regulares ou intermitentes de anti-histamínicos).**

**(\* Dos 26 pacientes, nove (34,6%) completaram 3 meses tratamento com omalizumabe, enquanto 17 (65,4%) não o fizeram.**



Ensina et al (2016)<sup>16</sup> analisaram 47 pacientes em um estudo retrospectivo brasileiro, onde 26 pacientes receberam uma dose inicial de 300mg de omalizumabe e 21 recebeu uma dose inicial de 150mg da droga. A RC foi então observada em, 22 (84,6%) dos pacientes que receberam 300mg e RP em 4 pacientes. Dos pacientes que recebem a dose de 150mg, 12 (60%) foram RC, e dos respondedores parciais (8 pacientes) na dose de 150mg, 6 deles receberam então uma dose maior (300mg) e 4 deles (66,7%) conseguiram atingir RC e 2 deles ainda se mantiveram em RP, mesmo com a dose aumentada para 300mg. Um dos pacientes não respondeu a nenhuma das dosagens. Embora os resultados observados em ambos os grupos tenham sido considerados satisfatórios para os pesquisadores, foi constatado pelos mesmos que a dose inicial de 300mg em comparação a dose inicial de 150mg teve uma taxa de resultados RC superior ( $p=0,0386$ ). Apesar disto, estes autores verificaram que metade dos pacientes que inicialmente receberam doses mais altas (300mg), continuaram em remissão quando a dose foi reduzida para 150 mg e 44% ficaram RP com a dose de 150mg.

Kasperka-Zajac et al, (2016)<sup>17</sup> em seu trabalho relataram uma serie de 9 casos de pacientes poloneses, onde 8 pacientes receberam inicialmente a dose de 300mg de omalizumabe, e 1 paciente iniciou o tratamento com a dose de 150 mg. Dos pacientes que iniciaram a dose de 300mg, apenas 3 pacientes descontinuaram o tratamento ou por não obterem nenhuma resposta satisfatória (2 deles) ou por observar piora nos sintomas da UCE (1 paciente). Após as primeiras duas doses iniciais, os pacientes passaram a receber 150mg da droga como dose de manutenção do tratamento e mantiveram suas respostas satisfatórias com esta dosagem (RC).

Lefèvre, Deleuran, Vestergaard (2013)<sup>18</sup> em seu estudo relataram uma série de 15 casos ocorridos com pacientes dinamarqueses, onde foram administradas doses de 150mg ou 300mg a cada 4 semanas nos pacientes a depender do peso e da dosagem sérica de IgE. Assim como os demais autores, neste estudo foi utilizado o UAS7 como medida de atividade da urticaria e sua redução como análise de satisfação e eficácia do tratamento. Dos 15 pacientes, 1 foi excluído devido à falta de anotações sobre o UAS7 e 1 paciente interrompeu o tratamento por não observar efeito de melhoria em sua urticária após 2 meses (3 injeções). Estes autores conseguiram demonstrar que nos pacientes que prosseguiram o tratamento, o UAS7 reduziu significativamente em relação ao primeiro mês de uso de 31,1 para 8,0 ( $p < 0,001$ ), independente das concentrações séricas de IgE iniciais do paciente. Destes pacientes 50% (7) receberam a dose de 300mg e 50% (7) a dose de 150mg do omalizumabe. Apenas o paciente

que interrompeu o tratamento após 3 injeções (com doses de 300mg) do fármaco não respondeu ao tratamento com o omalizumabe, os demais pacientes responderam de forma significativa.

Kosnik et al, (2014)<sup>19</sup> realizaram um relato de 4 casos em pacientes eslovenas, destas 3 pacientes receberam a dose de 150mg e apenas 1 paciente recebeu a dose de 300mg. Estes autores observaram melhoras em todas as pacientes com remissão a partir da primeira aplicação e redução considerável da UAS7. Apenas uma das pacientes manteve o uso de omalizumabe na dose de 300mg para controle, enquanto as demais pacientes obtiveram RC e mantiveram-se em RC com a dose de 150mg.

Fiorino et al, (2014)<sup>20</sup> em seu artigo apresentam um relato de dois casos que foram tratados com omalizumabe, um com a dose de 150mg e outro com a dose de 300mg. As doses administradas foram calculadas de acordo ao cronograma padrão para asma grave, ou seja, de acordo com o peso do paciente e dos níveis de IgE. A paciente que recebeu a dose de 300mg tinha no início do tratamento um UAS7 > 38, após receber a primeira dosagem da droga, juntamente com o uso de anti-histamínico H1 obteve melhora clínica, com controle UAS7  $\cong$  0. A paciente que recebeu a dose de 150mg/mês apresentava um UAS7 inicial de 40 pontos, tendo sido previamente tratada com doses altas de anti-histamínicos e outras terapias, incluindo uso prolongado de corticoides, bromazepam, ciclosporina, metotrexato<sup>d</sup>, todos com falhas terapêuticas. Assim como no caso anterior, um rápido alívio dos sintomas foi observado seguido de terapia conjunta com anti-histamínicos H1, que foram descontinuados. A paciente manteve-se livre da doença por 4 anos com UAS7=0. Após este período, devido ao surgimento de pápulas pruriginosas foi decidido encurtar a administração da droga de 4 semanas para a cada 3 semanas, mas a dose de 150mg foi mantida.

Sussman et al, (2014)<sup>21</sup> em seu estudo prospectivo aberto realizado nas cidades canadenses de Toronto e Quebec analisaram em conjunto 68 pacientes, destes 61 apresentavam quadro de UCE. Um dos objetivos principais deste estudo era analisar a resposta ao omalizumabe na dose de 150mg em pacientes que apresentavam uma UCE grave (UAS7>30) e de difícil tratamento. Estes autores perceberam uma mudança significativa na diminuição do UAS7 com média inicial de 32,2 para 5,7 pontos nos pacientes pesquisados em Toronto e de 24,4 pontos para 2,2 pontos para os pacientes de Quebec, após uso de omalizumabe na dose de

---

<sup>d</sup> O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que inibe a di-hidrofolato redutase (DHFR), impedindo a conversão do ácido di-hidrofolico em ácido tetra-hidrofolico, que é indispensável à síntese de timinas e purinas. Apresenta efeitos sobre o sistema imunológico e diminuindo a inflamação. [[https://mocbrasil.com/wp-content/themes/moc\\_novo/ajax\\_get\\_glossary\\_item.php?item=metotrexato](https://mocbrasil.com/wp-content/themes/moc_novo/ajax_get_glossary_item.php?item=metotrexato)].

150mg. Segundos os autores 79% dos pacientes do subgrupo de Toronto conseguiram remissão completa (RC) durante o tratamento com o omalizumabe (UAS7=0), 15 pacientes atingidos remissão após a primeira injeção, 6 após a segunda, 4 após a terceira e dois após a quarta injeção do omalizumabe. Estes mesmos autores comentam que 18% dos pacientes atingiram uma resposta satisfatória com remissão parcial (RP). No subgrupo de Quebec, 26 pacientes dos 34 receberam a dose inicial de 150mg/mês, 7 pacientes receberam uma dose inicial de 300mg/mês devido a doença atópica concomitante e um paciente recebeu 150mg de omalizumabe a cada duas semanas por conta de vasculite urticária, pois obteve uma resposta parcial com a primeira dosagem. Estes autores observaram a redução do UAS7 de antes do início do tratamento até 18 meses. Os escores médios de UAS7 foram de 24,4 antes da primeira dose com omalizumabe para 10,1 no primeiro mês e para 2,2 no 18º mês de tratamento. 16 pacientes atingiram RC, 11 apresentaram melhoria do quadro com RP. Apenas um paciente não apresentou melhora após 3 meses de tratamento.

Em relação a segurança do uso do omalizumabe, apenas os estudos de Rottem et al (2014)<sup>14</sup> e Lefèvre, Deleuran, Vestergaard (2013)<sup>18</sup> observaram a presença de Eas: 1paciente apresentou palpitações e fraqueza durante as primeiras 2 horas do primeiro ciclo de omalizumabe, mas os autores não especificaram em qual dosagem<sup>14</sup> e 2 pacientes apresentaram náuseas (1) e cefaleia (1)<sup>18</sup>, ambos com a dosagem de 300mg, conforme pode ser observado no quadro 02.

Das características demográficas e clínicas basais, assim como nos estudos randomizados, a maior parte dos pacientes nos estudos sem randomização era composto de mulheres, brancas, com idade variando entre 18 e 64 anos, sendo a menor idade relata de 7 anos e a maior de 78 anos, o menor tempo de diagnóstico observados entre estes autores foi de 1 ano e o maior de 34 anos, entretanto, a maioria dos autores não relataram a presença de angioedema concomitante ao quadro de UCE, conforme pode ser verificado na tabela 03.

## V. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados por esta revisão sistemática indicam que o omalizumabe na dose de 150mg é eficaz no tratamento de alguns pacientes portadores de urticária crônica espontânea que não são controlados com doses altas de anti-histamínicos. Contudo, esta premissa deve ser considerada de forma prudente, pois existe ainda um número bastante reduzido de estudos randomizados e controlados que compreendem a dose supracitada como referência ao tratamento. Além disso, não foram encontradas características que possam descrever o perfil dos pacientes que se beneficiam utilizando essa dose do omalizumabe.

Prescrever uma posologia de medicamento de forma ajustada às necessidades de cada paciente deve ser levando em consideração quando um fármaco é indicado a terapêutica. Os protocolos e diretrizes atuais apontam para uma dose mensal de 300mg de omalizumabe como eficaz no controle dos sintomas da UCE na maior parte dos pacientes, assim como foi demonstrado pelo estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego controlado de Kaplan et al (2013)<sup>22</sup> que analisou por 40 semanas a eficácia do omalizumabe na dose de 300mg em relação ao placebo, em 336 pacientes e considerou a droga eficaz para o tratamento da UCE.

Considerando-se que o omalizumabe não é modificador do curso da urticária crônica espontânea, uma proporção significativa dos pacientes apresenta recaídas após a finalização do tratamento e avaliando a relação custo-benefício, este trabalho indica a possibilidade do uso da dose de 150mg do omalizumabe na urticária crônica espontânea, seja como dose inicial ou como redução da dose original de 300mg em alguns pacientes inicialmente controlados com essa dose maior.

Segundo a análise dos estudos randomizados selecionados, considerando-se os parâmetros de eficácia de cada autor (UAS, UAS7, ISS, MID), demonstrou-se uma resposta global satisfatória, com uma redução expressiva dos sintomas, a favor do omalizumabe tanto para a dose de 300mg, como para a dose de 150mg. Nestes estudos a redução significativa da UAS e/ou da UAS7<sup>e</sup> nos pacientes que utilizaram o omalizumabe e em relação a duração da supressão após as semanas de tratamento se mostraram superiores nas doses mais altas (150mg e 300mg) do que em relação a dose de 75mg e placebo. Comparando a dose de 300mg com 150mg, a dose maior foi mais eficaz e tinha resposta mais rápida.

---

<sup>e</sup> O UAS7 é uma ferramenta validada usada para avaliar a gravidade da urticária (nenhuma urtica= 0 ponto; <10 urticas/dia = 1 ponto; de 10-50 urticas/ dia = 2 pontos; > 50 urticas/dia = 3 pontos) e intensidade do prurido (nenhum= 0 ponto; leve = 1 ponto; moderado = 2 pontos; grave= 3 pontos) todos os dias durante 7 dias, durante um pontuação total máxima de 42 pontos.

**Tabela 03. Características demográficas e clínicas basais dos estudos que NÃO apresentaram randomização**

	Rottem et al, (2014).		Wilches et al, (2016).	Ensina et al, (2016).		Kasperka-Zajac et al, (2016).		Lefèvre, Deleuran, Vestergaard (2013).		Kosnik et al, (2014).		Fiorino et al, (2014).		Sussman et al, (2014)	
	150mg Nº 30	300mg Nº 13	150mg Nº 26	150mg Nº 21	300mg Nº 26	150mg Nº 1	300mg*** Nº 8	150mg Nº 8	300mg Nº 6	150mg Nº 3	300mg Nº 1	150mg Nº 1	300mg Nº 1	150mg	300mg
<b>18-40 anos</b>	45 (± 12)*		47.8 (18-81)	38,9*		5		5		2		0		44,7 (7-78)	
<b>41- 64 anos</b>						4		6		1		2			
<b>Sexo feminino</b>	30 (70%)		15 (57,7%)	40 (85,10%)		3 (33,33%)		10 (66,66%)		4 (100%)		2 (100%)		50 (73,53%)	
<b>Etnia</b>	Israelenses		Pacientes latino-americanos	Brasileiros		Poloneses		Dinamarqueses		Eslovenas		Italianas		Canadenses	
<b>Tempo Médio do Diagnósticos (em anos)</b>	4,3 (± 4)		23.3** (2-180)	4,5		1-20		5,9 (1-15)		1,5-14		12-24		8.2 (0,25-34)****	
<b>Presença de Angioedema</b>	NE		NE	NE		1	7	NE		3		NE		NE	

(\*)Média etária

(\*\*)Tempo Médio do Diagnóstico em meses

(\*\*\*) A maioria dos pacientes iniciaram com dose de 300mg, mas o tratamento foi continuado com a dose reduzida para 150mg, mantendo o resultado inicial de RC, observado na dose de 300mg de omalizumabe.

(\*\*\*\*) O TMD foi apenas citado para o subgrupo de Toronto.

NE: Não especificado

Os estudos não randomizados trouxeram também a eficácia do omalizumabe na dose de 150mg e todos apresentaram porcentagem de resposta satisfatória para esta dosagem. Entretanto, é válido ressaltar que tais estudos apresentam baixos níveis de evidência científica e, portanto, possíveis vieses metodológicos por suas amostras não apresentarem características populacionais submetidas à randomização, por conseguinte, a verificação e aferição dos resultados presumivelmente possa ter sido influenciada pelo conhecimento da identidade dos pacientes que foram submetidos a terapêutica. Outro fator importante, foi uma ausência da comparação com a dose de 300mg em parte desses estudos. Deste modo, devido à ausência de amostra populacional randomizada e controlada, os resultados das variáveis quantitativas abordadas por tais estudos possam ter sido supervalorizados ou até mesmo superestimados.

Um outro aspecto que foi analisado nesta revisão foi acerca do perfil adequado de segurança da dose de 150mg do omalizumabe. Em relação a esta variável, o E<sub>a</sub> mais observado nos pacientes que utilizaram o omalizumabe foi a cefaleia, mas outros efeitos adversos também foram relatados tanto nos estudos randomizados (artralgia, reação local à injeção, nasofaringite, eczema e IVAS), como nos estudos não randomizados (palpitações, fraqueza e náuseas). Certamente, alguns desses eventos adversos encontrados não apresentam relação causal com o omalizumabe pois aconteceram também nos pacientes que usaram placebo. A maioria dos E<sub>a</sub>s foram relatados na dose de 300mg, e com efeitos mais intensos também relacionados a esta mesma dosagem. Estes estudos então, corroboram com os outros autores [Carrilho, DC et al, (2014)<sup>5</sup>; Yalcin, AD (2015)<sup>7</sup>; Godse, K (2016)<sup>9</sup>] apresentados na introdução deste trabalho. Portanto, a dose de 150mg parece apresentar menores efeitos adversos e em menor intensidade do que os relatados com o uso de 300mg. Não ocorreram efeitos adversos graves tais como reações anafiláticas, malignidades ou mortes nos estudos analisados, denotando o bom perfil de segurança do uso do omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea tanto na dose de 150mg como 300mg.

Os resultados apresentados apontam para uma boa eficácia do omalizumabe no tratamento da UCE na dosagem proposta de 150mg. Os pacientes se beneficiam bem quando a droga pode ser ajustada de acordo a resposta individual ao tratamento e isto colabora para aumentar o número de indivíduos que possam receber o tratamento que ainda é um medicamento de alto custo e que somente está disponível em hospitais e clínicas especializadas.

É imprescindível destacar que o custo elevado da droga representa um importante obstáculo à sua prescrição, forçando os médicos, muitas vezes, a prescreverem drogas com potencial tóxico elevado, como é o caso da ciclosporina<sup>f.23</sup>

Graças a este cenário atual, muitas vezes os médicos prescrevem *off-label* a dose de 150mg/ mês como terapia de manutenção na tentativa de conter as recidivas após resposta completa com a dose preconizada (300mg/mês), objetivando o prolongamento do tratamento o tanto quanto for possível, tendo em vista a redução dos custos do mesmo.<sup>23</sup>

Asero (2018)<sup>23</sup> demonstrou que pelo menos 50% dos pacientes podem se beneficiar com a redução da dose usual de omalizumabe de 300mg/mês para 150mg/mês. Em seu estudo realizado com 14 pacientes, com idade média de 49,5 anos no qual a UCE se apresentava de forma grave (UAS7>30) e com duração média de 51 meses, foram submetidos a dose de manutenção de 150mg/mês de omalizumabe, devido a recidiva após conclusão do primeiro ciclo com uso de 300mg/mês da droga, durante 6 meses. Este autor demonstrou que 7 deles tiveram controle completo da doença com a dose reduzida para a metade. Um histórico prévio de episódios de angioedema (86%) foi relacionado por tal autor como um fator que pode ter contribuído para a não obtenção de uma resposta satisfatória a redução da dosagem da droga, pois a presença desse sintoma pode ser um indicador de maior gravidade da UCE. O estudo apesar de ter apresentado uma amostra pequena e a limitação de não ter sido randomizado, sugeriu uma possível redução pela metade da dose da droga, o que reduz os custos do tratamento de manutenção pela metade nos pacientes graves com UCE, após imediata resposta a dose de 300mg, sem que haja uma perda na eficácia clínica. Apesar disto, o autor chama a atenção para a necessidade de estudos com amostras populacionais maiores que possam confirmar suas observações.<sup>23</sup>

Até o presente momento, os estudos não revelam uma uniformidade para o tempo adequado de tratamento ao qual deveria ser aplicado aos pacientes com UCE, muito embora não signifique refutar a eficácia do omalizumabe, todavia, é visível que existe uma necessidade importante de se tornar válidos estudos que comprovem o tempo ideal de uso da droga. Ponderando a variabilidade do quadro e do curso da UCE entre os pacientes, possivelmente o tempo de tratamento também deva ser uma variável a se considerar na individualização, assim como na dosagem de manutenção da droga. Além disto, a dose do omalizumabe utilizada em

---

<sup>f</sup> É um fármaco inibidor da transcrição do primeiro sinal para ativação dos linfócitos T, com capacidade imunossupressora, que pode levar a nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e elevação das bilirrubinas séricas de forma dose-dependente. Fonte: Garcia, S. C., et al, Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão, Bras Patol Med Lab. Vol. 40, nº 6, p. 393-401, dez 2004. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpm/v40n6/a07v40n6.pdf].

diversos estudos, quando a dose era calculada segundo os níveis séricos de IgE e o peso dos indivíduos, diferente do que é preconizado atualmente que é uma dose fixa independente desses parâmetros.

A grande maioria dos doentes demonstraram ótima tolerância ao omalizumabe, segundo os estudos analisados. Não houve relato de Eas graves associados ao uso do omalizumabe nem mesmo na dose de 300mg. Devido a isto, o omalizumabe parece ser uma opção terapêutica boa e segura para a UCE. Contudo, é importante ressaltar que possíveis efeitos adversos possam ser observados com uso a longo prazo do fármaco e que podem inclusive, não terem sido descritos nos estudos atuais, devido ao pouco tempo avaliado de uso da droga nos mesmos.

Esta revisão sistemática encontrou algumas limitações significativas sobre o uso do omalizumabe na UCE: ausência de um número expressivo de estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados que possam adotar a utilização da dose de 150mg como ponto base ou pelo menos como manutenção usual em pacientes respondedores que se beneficiem pós RC com a dose de 300mg/mês. Infelizmente a falta de tais estudos inviabilizam a produção de uma metanálise, a partir dos dados encontrados. Finalmente, os artigos analisados ainda demandam uniformização na avaliação dos efeitos terapêuticos segundo seus escores de UAS, para que possa se realizar a quantificação mais precisa das respostas apresentadas o que torna os achados insuficiente para um preenchimento adequado da matriz de aferição de dados.

Esta revisão recomenda que os estudos futuros possam ser ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados utilizando a dose de 150mg como base e que sua fase de duração e acompanhamento sejam mais prolongados para que possibilitem a elaboração de dados mais conclusivos que estes aqui apresentados.



## VI. CONCLUSÃO

As doses de 150mg e 300mg se mostraram significativamente melhores em relação a eficácia no tratamento da urticária crônica espontânea, com uma redução importante no UAS7 e ISS (este último apenas nos pacientes randomizados). O omalizumabe não está associado a efeitos adversos gravíssimos ou letais (anafilaxia e morte), mas foi perceptível a presença de efeitos adversos mais intensos na dose de 300mg. Este estudo corrobora em afirmar que a dose de omalizumabe de 150mg pode ser suficiente para pelo menos ser utilizada na manutenção do tratamento em pacientes que atingiram a remissão completa. Portanto, uma dose reduzida à metade pode garantir um controle adequado e contínuo da doença em uma parcela considerável dos pacientes e por um tempo, que embora ainda não tenha sido estabelecido, possa ser de longo prazo.

Apesar destes resultados, ainda existem algumas lacunas relacionadas ao percentil real aproximado dos pacientes que poderiam ser beneficiados com a dose de 150mg. Faltam estudos relacionados a esta dosagem que possam colaborar com a indicação de uma dose ajustada, que para o perfil socioeconômico da população brasileira seria o ideal, visto o elevado custo financeiro do medicamento.

## VII. SUMMARY:

### **Use of omalizumab at a therapeutic dose of 150mg in the treatment of spontaneous chronic urticaria: Systematic review of the literature.**

**Introduction:** Urticaria is one of the pathologies that most negatively interferes with daily activities and quality of life. It is characterized by the appearance of pruritic skin rashes, erythema and edema, lasting a few hours, without leaving residual lesions. When it occurs daily for more than six weeks, it is considered as chronic urticaria, which may be spontaneous or induced. The cutaneous symptoms are secondary to the activation of mast cells that mainly release histamine. Treatment of chronic spontaneous urticaria involves the use of H1 antihistamines up to four times the usual dose. When no improvement occurs with the use of these medicinal products, current therapeutic guidelines recommend the combination with omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, followed by the use of cyclosporine. The currently recommended dose of omalizumab is 300mg subcutaneously every 04 weeks, but there are reports of patients responding at a dose of 150mg. **Objective:** To verify the data in the literature regarding the use of omalizumab in the dose of 150 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria. **Methodology:** Systematic review by searching the PubMed, SciELO and Lilacs databases of articles published since the year 2000. The descriptors for this research were used in Boolean or non, Portuguese, English and Spanish. **Results:** All articles used for this analysis demonstrated the efficacy of omalizumab in doses of 150mg and 300mg, and the 300mg dose had better results. Adverse effects have been reported in both dosages, being more frequent in the 300mg dose, despite this, omalizumab has been shown to be effective and safe in the treatment of UCE. It was not possible to determine the profile of the patients benefiting using the 150 mg dose in the treatment of ECU. **Conclusion:** Although the studies analyzed in this study demonstrated efficacy and safety in the use of the 150mg dose of omalizumab, these results are still incipient due to the small number of studies and the lack of more studies that can corroborate the use of this dose. Many authors have argued that this lack of studies is due, precisely, to the high financial cost of treatment.

**Key words:** 1. Urticaria, chronic spontaneous urticaria (UCE), 2. Omalizumab, 3. Monoclonal antibody, 4. Immunoglobulin E.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Sampaio S.A.P., Rivitti E.A., DERMATOLOGIA; 3ª ed. Revisada e ampliada; São Paulo, Editora Artes Médicas; 2008.
2. Criado P.R., Criado R.F.J., Maruta C.W., Reis V.M.S., Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium: Review. Anais Brasileiros de Dermatologia; Vol. 90, nº 01, Rio de Janeiro-RJ, Jane-Fev de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0365-05962015000100074&lang=pt].
3. Robbins, patologia básica / Vinay Kumar... [et al]; [tradução de Claudia Coana... et al.]. 9ª ed. - Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
4. Criado P.R., Criado R.F.J., Maruta C.W., Martins J.E.C., Rivitti E.A., Urticária. Anais Brasileiros de Dermatologia; Vol.80, nº 06, Rio de Janeiro-RJ, Nov-Dec 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0365-05962005000700008&lang=pt].
5. Carrillo D.C., Borges M.S., Garcia E., Egea E., Serrano C.D., Omalizumab vs. placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systematic review. Waold Allergy Organ J.; Vol. 72. nº 7; 2014. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25566332].
6. Zuberbier, T. et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy, Vol. 73, nº 7, pp: 1393-1414, Jul de 2018.
7. Yalcin A.D., Advances in Anti-IgE Therapy, BioMed Research Intnational; Vol. 2015; 2015. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436440/].
8. Maurer M., et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Spontaneous Urticaria. The New England Journal of Medicine; nº 368, páginas: 924-935; 2013. Disponível em: [http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1215372].
9. Godse K., et al. Position statement for the use of omalizumab in the management of chronic spontaneous urticaria in Indian patients. Journal Indian Dermatology Online; vol. 7 nº 1, Jan- Fev; 2016. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955580].
10. Brasil. Ministério da Saúde. Carta dos direitos dos usuários da saúde / Ministério da Saúde. — 3. ed. — Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: [http://www.use.ufscar.br/direitos-e-deveres-dos-usuarios/carta-direitos-usuarios].
11. Sarbjit S. Saini et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Journal of Investigative Dermatology; 135, 67–75; 2015. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046337].

12. Hide, M. et al, Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. *Allergology International*; 67 (2018) 243e252. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102514>].
13. Hide, M. et al, Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Journal of Dermatological Science*; 87 (2017) 70-78. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366435>].
14. Rottem, M. et al, Omalizumab Therapy for Chronic Spontaneous Urticaria: The Israeli Experience. *Israel Medical Association Journal*. Vol. 16, agosto de 2014. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269339>].
15. Wilches, P. et al, Omalizumab for chronic urticaria in Latin America. *World Allergy Organization Journal*, Vol. 9, nº 36, 2016. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27942350>].
16. Ensina, L. F. et al, Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. *International Archives of Allergy and Immunology*, nº 169, pp. 121-124, 2016. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Omalizumab+in+Chronic+Spontaneous+Urticaria%3A+A+Brazilian+Real-Life+Experience>].
17. Kasperka-Zajac, A., et al, Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, Vol. 29, nº 2, pp. 320-328, 2016. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effective+treatment+of+different+phenotypes+of+chronic+urticaria+with+omalizumab%3A+Case+reports+and+review+of+literature>].
18. Lefèvre, A. C., Deleuran, M., Vestergaard, C., A Long Term Case Series Study of the Effect of Omalizumab on Chronic Spontaneous Urticaria. *Annals Dermatology*, Vol. 25, nº 2, pp. 242-245, 2013. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662923/>].
19. Kosnik, M. et al, Omalizumab in chronic urticaria: our experience and literature review. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, Vol. 23, nº 3, pp. 57-61, 2014. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242162>].
20. Fiorino, I. et al, Long-term treatment of refractory severe chronic urticarial by omalizumab: analysis of two cases. *Postepy Dermatologia i Allergologia*, Vol. 31, nº5, pp.332-334, 2014. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221356/>].
21. Sussman, G. et al, Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticarial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Vol. 112, Ed. 2, pp. 170-174, fev. 2014. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468258>].

22. Kaplan, A. et al, Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 131, ed. 1, pp. 101-9, 2013. Disponível em: [[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)00830-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00830-0/fulltext)].
23. Asero, R., Efficacy of omalizumab 150 mg/month as a maintenance dose in patients with severe chronic spontaneous urticaria showing a prompt and complete response to the drug. *Allergy*, Jul 2018. Disponível em: [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13549>].