



Dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe

Dupilumab in chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab

Giane Hayasaki Vieira¹, Laura Siqueira Faria-de-Sá¹, Arthur de Souza Siqueira¹,
Marwan Elias Youssef-Junior¹, Herberto Jose Chong-Neto², Daniel Strozzi¹

RESUMO

A urticária é uma lesão cutânea eritematosa, edematosa e pruriginosa, mais prevalente em mulheres entre 30 a 50 anos de idade, sendo classificada em aguda ou crônica. O quadro clínico da urticária crônica espontânea é desencadeado independentemente de estímulos exógenos, podendo ser acompanhado de angioedema em 40% dos casos. O diagnóstico é clínico e a doença pode ser monitorada com escores. O tratamento da urticária crônica espontânea é baseado em anti-histamínicos H1 de segunda geração como primeira linha. A segunda linha se baseia no aumento da dose de anti-histamínicos H1 em até quatro vezes a dose habitual, a terceira linha consiste na associação de imunobiológicos como o omalizumabe, e a quarta linha no uso de ciclosporina. Este relato de caso teve como objetivo analisar a eficácia e segurança do tratamento com dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe, utilizando os escores de atividade da urticária e o questionário de qualidade de vida em dermatologia. A partir dos resultados obtidos, verificou-se sucesso terapêutico com dupilumabe, que se manteve mesmo após suspensão do medicamento. O uso *off label* do dupilumabe justificou-se pelo seu mecanismo de ação na fisiopatologia da doença. Este é o primeiro relato de caso brasileiro do uso de dupilumabe para urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe.

Descritores: Urticária, imunobiológicos, índice de gravidade de doença, dupilumabe.

Introdução

A urticária é definida como uma lesão cutânea eritematosa e edematosa bem definida associada a prurido, ocorrendo mais frequentemente em mulheres com idade entre 30 e 50 anos¹. Os sintomas podem

ABSTRACT

Urticaria is an erythematous, edematous, and pruritic skin lesion, most prevalent in women between 30 and 50 years of age, and classified as acute or chronic. The clinical features of spontaneous chronic urticaria are triggered regardless of exogenous stimuli and may be accompanied by angioedema in 40% of cases. The diagnosis is clinical and the disease can be monitored with scores. The first-line treatment of spontaneous chronic urticaria is based on second-generation H1 antihistamines. The second-line treatment is based on increasing the dose of H1 antihistamines by up to four times the standard dose, the third line consists of the association with biologics such as omalizumab, and the fourth line consists of the use of cyclosporine. The present case report aimed to analyze the efficacy and safety of dupilumab treatment for chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab, quantifying clinical improvement and quality of life using urticaria activity scores and a dermatology quality of life questionnaire, respectively. The results obtained showed therapeutic success with dupilumab, which was maintained even after drug suspension. Off-label use of dupilumab was justified by its mechanism of action in the pathophysiology of the disease. This is the first Brazilian case report of the use of dupilumab for chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab.

Keywords: Urticaria, biologicals, severity of illness index, dupilumab.

se manifestar de forma aguda, com episódios de duração menor que 6 semanas, e crônica para episódios acima desse período, sendo ainda classificada em espontânea e induzida²⁻⁴. O quadro clínico da urticária

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas - Goiânia, GO, Brasil.
2. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

crônica espontânea (UCE) é desencadeado independentemente de estímulos exógenos, mas, no entanto, os sintomas podem ser exacerbados por fatores como infecções, medicamentos, predisposição genética, autoimunidade e reações de hipersensibilidade².

A formação das placas eritematosas decorrentes da UCE ocorre pelo aumento da permeabilidade local de capilares e vênulas cutâneas que desencadeia o edema, e pela vasodilatação causada pela histamina que desencadeia o eritema. O angioedema é desencadeado pelo aumento abrupto da permeabilidade de vasos subcutâneos e submucosos. No entanto, apesar da exata fisiopatologia da UCE e do angioedema ainda não estar totalmente esclarecida, o mastócito desempenha um papel central no processo de patogênese¹. Além disso, cerca de 40-50% dos pacientes possuem elementos autoimunes responsáveis pelo aparecimento das lesões⁵.

O diagnóstico da UCE é eminentemente clínico e feito a partir de anamnese e exame físico detalhado³. Algumas ferramentas podem ser utilizadas na avaliação da UCE, como o escore de atividade da urticária (UAS7) e o questionário de qualidade de vida em dermatologia (DLQI-BRA)⁶. Uma das principais complicações associada ao próprio quadro clínico da UCE se refere ao prurido intenso, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes⁷. O impacto na qualidade de vida também se relaciona com o sentimento de vergonha pelas lesões, o que está diretamente relacionado com ansiedade e nervosismo².

O tratamento da UCE tem como objetivos principais o controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida do paciente^{2,8,9}. O tratamento farmacológico é baseado em anti-histamínicos H1 de segunda geração como primeira linha, e os corticosteroides de uso oral são utilizados apenas por períodos curtos nas exacerbações. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração são os medicamentos mais utilizados na UCE e correspondem à primeira escolha no seu tratamento. Seus efeitos estão relacionados à redução da duração das crises, do tamanho das lesões e do prurido⁹.

Os imunomoduladores podem ser utilizados no tratamento da UCE, sendo o principal o omalizumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que atua bloqueando a ativação dos mastócitos, diminuindo a liberação de histamina e, conseqüentemente, o desenvolvimento da urticária e do angioedema. Como última linha de tratamento, a ciclosporina pode ser utilizada no manejo da UCE, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da calcineurina⁴. Outro imunomodulador vem apresen-

tando resultados positivos para alguns pacientes com UCE. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-receptor alfa de interleucina 4 e 13 (ILRalfa-4 e IL-13) que contribui para diminuição de IgE. Atualmente, esse medicamento é liberado para uso no tratamento de dermatite atópica moderada a grave, asma moderada a grave e rinosinusite crônica associada a pólipos nasais. Nos pacientes com UCE, os níveis séricos de IL-4 e IL-13 estão elevados, o que pode representar uma nova alternativa de tratamento dessa doença com o dupilumabe⁹⁻¹¹.

Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos terapêuticos do tratamento com dupilumabe para UCE refratária ao omalizumabe. Para avaliar a eficácia do tratamento, foram quantificadas a melhora clínica e a qualidade de vida através do uso do escore de atividade da urticária (UAS7) e do índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI-BRA), respectivamente.

Relato de caso

Trata-se de um relato de caso sobre o sucesso do tratamento utilizando dupilumabe para UCE refratária ao omalizumabe. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 32211020.3.0000.0037) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Os dados foram obtidos por meio da análise do prontuário de uma paciente atendida em um Centro de Alergia, Imunologia e Imunobiológicos de Goiânia, Goiás.

Paciente do sexo feminino, com 20 anos, branca, solteira, estudante, iniciou com crises ocasionais de urticária aguda em 2016, evoluindo para UCE em dezembro de 2018. Foi diagnosticada com UCE refratária à primeira, segunda e terceira linha de tratamento. Nesse período, utilizou bilastina com dose quatro vezes a padrão, sem melhora dos sintomas e apresentando controle apenas com associação de prednisona 40 mg/dia, porém, os sintomas retornavam depois de cinco a dez dias da suspensão do medicamento.

Após quatro ciclos de tratamento com anti-histamínicos H1, iniciou-se o uso de omalizumabe 300 mg a cada quatro semanas. A paciente manteve as crises de UCE, necessitando de prednisona 40 mg/dia até a terceira dose de omalizumabe 300 mg a cada 4 semanas. Nesse período, apresentou reação anafilática idiopática e optou-se por dobrar a dose

para 300 mg a cada duas semanas. Após quatro semanas sem melhora, foi feita uma última tentativa com 600 mg a cada duas semanas. No total, foram seis aplicações de omalizumabe: três doses de 300 mg a cada quatro semanas, duas doses de 300 mg a cada duas semanas, e uma dose de 600 mg, entre os meses de abril a agosto de 2019.

Como a paciente não obteve controle da UCE com omalizumabe, foi iniciado dupilumabe em agosto de 2019, como tentativa terapêutica antes da quarta linha de tratamento com imunossuppressores, sendo sua última aplicação em abril de 2020 (Figura 1). A primeira dose administrada foi de 600 mg, seguido de 300 mg a cada duas semanas (cinco doses) e a cada seis semanas (três últimas doses). No total, foram dez doses de dupilumabe entre agosto de 2019 e abril de 2020. Após duas aplicações de omalizumabe, o UAS7 = 26 e DLQI-BRA = 16. Após as duas primeiras aplicações do dupilumabe, o UAS7 = 6 e o DLQI = 0; após as dez doses, ambos foram iguais a zero. Gradativamente, a paciente apresentou melhora do quadro clínico e da sua qualidade de vida, sendo que as lesões desapareceram e não recidivaram até o presente.

Discussão

Para UCE refratária a anti-histamínicos H1 de segunda geração é indicada a utilização de imunobiológicos. O único imunobiológico recomendado é o

omalizumabe, devido ao seu mecanismo de ação anti-IgE que atua na sua patogenia. Como qualquer medicamento, o omalizumabe pode não atingir os efeitos terapêuticos almejados em alguns pacientes¹². Devido à falha terapêutica do omalizumabe na paciente em questão, a próxima linha de tratamento a ser instituída seria a ciclosporina. O principal representante dessa classe para UCE é a ciclosporina, mas essa opção não foi sugerida devido aos seus efeitos colaterais importantes e ao fato de que a paciente é estudante da área da saúde exposta a ambiente hospitalar.

Como tentativa terapêutica foi então prescrito o dupilumabe. Por ser um anticorpo monoclonal humano antirreceptor alfa de IL-4 e IL-13, ele pode representar uma nova alternativa de tratamento de UCE, justificando seu uso *off label*, já que os pacientes com essa doença apresentam níveis séricos elevados dessas interleucinas. O dupilumabe apresentou sucesso terapêutico a partir da segunda aplicação, conforme evidenciado no UAS7 e no DLQI-BRA. A paciente obteve uma resposta clínica excelente e rápida, que se manteve mesmo após suspensão do medicamento. Apenas um estudo foi encontrado apresentando resultados semelhantes utilizando dupilumabe. No caso, uma paciente de 40 anos, história de atopia e diagnóstico de UCE realizou a tentativa terapêutica com o dupilumabe após falha no controle dos sintomas com o uso de omalizumabe 600 mg mensalmente e medicação adjuvante. Apenas em três meses de tratamento utilizando o dupilumabe a

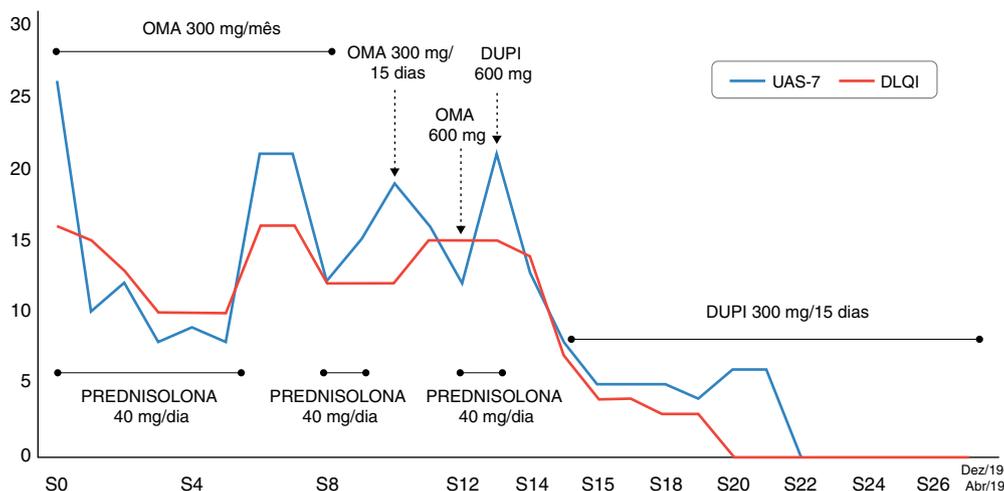


Figura 1

Variação do escore de atividade da urticária (UAS7) e do questionário de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) durante o tratamento

paciente obteve êxito. Outros cinco pacientes citados no estudo também foram manejados com base nessa tentativa terapêutica e obtiveram sucesso¹⁰.

Relatamos o primeiro caso nacional de uso do dupilumabe em uma paciente com quadro grave, sem controle com a primeira, segunda e terceira linha de tratamento para UCE. Concluímos que o tratamento *off label* com dupilumabe apresentou sucesso terapêutico para a paciente em questão com UCE refratária ao omalizumabe, a partir dos resultados dos escores UAS7 e DLQI-BRA. Apesar de ser o imunobiológico de escolha, o omalizumabe não apresentou a melhora clínica esperada e optamos pelo uso *off label* de dupilumabe devido ao seu mecanismo de ação na patogenia da UCE. Estudos clínicos randomizados ainda são necessários para confirmar a eficácia terapêutica do dupilumabe na UCE.

Referências

1. Bracken SJ, Abraham S, Macleod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019 Mar 29;10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627. eCollection 2019.
2. 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;54:88-101.
3. Valle SOR, Motta AA, Amaral CSF, Ensina LFC, Mallozi MC, Spengler MGMT, et al. O que há de novo na urticária crônica espontânea? *Braz J Allergy Immunol*. 2016;4:9-25.
4. Saini SS, Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: the devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1097-106.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:777-87.
6. Criado PR, Maruta CW, Alchorne AOA, Ramos AMC, Gontijo B, Santos JB, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:56-66.
7. Balp MM, Silva NL, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian patients' perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:535-45.
8. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:184-90.
9. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:380-7.
10. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *Acad News*. 2019;7:1659-61.
11. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:2-12.
12. Cubiró X, Spertino J, Rozas-Muñoz E, Serra-Baldrich E, Puig L. La efectividad del tratamiento con omalizumab en la vida real es menor en pacientes con urticaria crónica de más de 18 meses de evolución y tratamiento inmunosupresor previo. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:289-96.

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

Correspondência:
Daniel Strozzi
E-mail: strozzi@pucgoias.edu.br