

Título: PREDITORES DA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM URTICÁRIA CRÔNICA

RESUMO

PREDITORES DA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM URTICÁRIA CRÔNICA. **Introdução:** A urticária crônica (UC) é uma condição caracterizada pelo aparecimento recorrente de urticais e/ou angioedema por mais de seis semanas, sendo classificada em espontânea ou induzida e impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento consiste no uso inicial de anti-histamínicos H1, podendo chegar em até quatro vezes a dose de bula, de acordo com resposta clínica e, aos que não respondem, a associação com anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe). Na ausência de resposta com anti-IgE, a ciclosporina deve ser utilizada. Este estudo teve como objetivo analisar os marcadores preditivos da resposta ao tratamento em pacientes com UC, avaliando características clínicas e laboratoriais. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal realizado com 175 pacientes diagnosticados com UC, atendidos no Ambulatório de Urticária do UCARE do Complexo Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES/UFBA). Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos prontuários, incluindo idade, sexo, IMC, diagnóstico da UC e presença de angioedema. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo *Urticaria Control Test* (UCT), considerando resposta satisfatória escore ≥ 12 . Foram comparadas as respostas terapêuticas entre as diferentes etapas de tratamento e investigados potenciais preditores clínico-laboratoriais associados à refratariedade. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo feminino (80,6%), com idade média de 45,3 anos e tempo médio de doença de 11,9 anos. A urticária crônica espontânea (UCE) foi predominante (86,3%) e 30,9% dos pacientes apresentavam UCE combinada com formas induzidas. Um maior IMC, início mais precoce e maior duração da UC e a presença de transtornos psiquiátricos foram significativamente associadas a uma resposta inferior aos anti-histamínicos H1. Pacientes respondedores aos anti-histamínicos H1 apresentaram menor duração de doença e menor proporção de mulheres em comparação aos pacientes que necessitaram de tratamento com omalizumabe. Nos pacientes em uso de omalizumabe, as desordens mentais continuaram a ser um fator preditivo significativo para refratariedade. Todos os pacientes com resposta parcial ao omalizumabe apresentaram IgE total < 40 UI/mL, embora essa associação não tenha sido observada nos não respondedores. A definição de pontos de corte para valores de eosinófilos sanguíneos e IgE sérica total, para determinação da resposta terapêutica, apresentou baixo desempenho preditivo. Além disso, os exames laboratoriais avaliados (VHS, PCR, D-dímero, Anti-TPO e eosinófilos) não demonstraram associação significativa com a resposta ao tratamento. Não houve diferença estatística na resposta terapêutica entre pacientes com UCE e urticária crônica induzida. **Conclusão:** O estudo sugere que um maior IMC, o sexo feminino, idade de início dos sintomas mais precoce, duração prolongada da UC e a presença de desordens mentais podem representar preditores a uma resposta terapêutica inferior nos pacientes com urticária crônica. Entretanto, os exames laboratoriais avaliados não demonstraram associação estatisticamente significativa na predição da resposta ao tratamento.

Palavras-chave: urticária crônica; biomarcadores; omalizumabe; anti-histamínico.

ABSTRACT

PREDICTORS OF TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA. **Introduction:** Chronic urticaria (CU) is a condition characterized by the recurrent appearance of wheals and/or angioedema for more than six weeks. It is classified as either spontaneous or induced and significantly impacts patients' quality of life. The initial treatment consists of H1-antihistamines, which can be increased up to four times the standard dose depending on clinical response. For those who do not respond, the anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) is recommended. In cases of non-response to anti-IgE therapy, cyclosporine should be used. This study aimed to analyze predictive markers of treatment response in CU patients by evaluating clinical and laboratory characteristics. **Methods:** This is a cross-sectional study conducted with 175 patients diagnosed with CU, treated at the Urticaria Outpatient Clinic of UCARE at Professor Edgar Santos University Hospital Complex (HUPES/UFBA). Sociodemographic, clinical, and laboratory data were collected from medical records, including age, sex, BMI, CU diagnosis, and the presence of angioedema. Treatment response was assessed using the Urticaria Control Test (UCT), considering a satisfactory response as a score of ≥ 12 . Therapeutic responses at different treatment stages were compared, and potential clinical and laboratory predictors of refractoriness were investigated. **Results:** Most patients were female (80.6%), with a mean age of 45.3 years and an average disease duration of 11.9 years. Chronic spontaneous urticaria (CSU) was predominant (86.3%), and 30.9% of patients had CSU combined with inducible forms. A higher BMI, earlier disease onset, longer disease duration, and the presence of psychiatric disorders were significantly associated with a poorer response to H1-antihistamines. Patients who responded to H1-antihistamines had a shorter disease duration and a lower proportion of females compared to those requiring omalizumab treatment. Among patients on omalizumab, mental disorders remained a significant predictive factor for refractoriness. All patients with a partial response to omalizumab had a total IgE level < 40 IU/mL, although this association was not observed in non-responders. Finally, defining cutoff points for blood eosinophil and total IgE levels to determine therapeutic response showed poor predictive performance. Furthermore, the laboratory tests evaluated (ESR, CRP, D-dimer, Anti-TPO, and eosinophils) did not demonstrate a significant association with treatment response. There was no statistical difference in therapeutic response between patients with CSU and chronic inducible urticaria. **Conclusion:** This study suggests that a higher BMI, female sex, earlier symptom onset, prolonged CU duration, and the presence of mental disorders may serve as predictors of a poorer therapeutic response in patients with chronic urticaria. However, the evaluated laboratory tests did not show a statistically significant association in predicting treatment response.

Keywords: chronic urticaria; biomarkers; omalizumab; histamine antagonists.

RESULTADOS GERAIS

1. Caracterização da amostra

Foram avaliados 175 pacientes, sendo a maioria composta por mulheres (80,6%). Em relação à idade, os participantes apresentaram uma média de 45,3 anos, com uma divisão que contemplou 20 indivíduos(11,4%) com 18 anos ou menos e 155(88,5%) com mais de 18 anos. O índice de massa corporal (IMC) médio observado nos pacientes de 18 anos ou mais foi de 29,0 kg/m²e nos menores de 18 anos de 19,8 kg/m². Mais de 67% da amostra apresenta sobrepeso ou obesidade. A idade média de início foi de 32,8 anos e a duração média do tempo de doença foi de 11,9 anos. Além disso, o angioedema esteve presente em 80,5% dos casos. No que se refere aos diagnósticos, 55,43% dos participantes foram classificados com UCE isolada, 30,86% apresentaram UCE associada a UCInd e 13,71% foram diagnosticados com UCInd isolada. Quanto a forma de apresentação clínica da UCE, houve predomínio da urticária associada ao angioedema, verificada em 73% dos casos, seguida por urticária isolada (19%) e, por fim, angioedema isolado (6,9%). Para os pacientes com UCInd, a forma dermatográfica foi a mais comum (69,23%), seguida pela urticária de pressão tardia (21,79%) e ao calor (14,10%). Outros tipos menos frequentes incluíram a urticária solar (5,13%), a colinérgica (5,13%) e ao frio (1,28%). Estes dados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos

Variável	Resultado
Sexo (n:175)-n(%)	
Feminino	141 (80,57)
Masculino	34 (19,43)
Idade em anos (n:175)	
Média (DP)	45,28 (18,02)
Mediana (Q1; Q3)	47,14 (37,00; 59,50)
Faixa	6 - 85,77
≤18 anos-n:20 (média±DP)	10,9 (3,64)
>18 anos -n:155 (média±DP)	49,71 (13,88)
IMC (kg/m²), (n:175)	
Média (DP)	27,92 (6,32)
Mediana(Q1; Q3)	27,60 (23,75; 32,05)
Faixa	13,30 - 47
≤18 anos-n:20(média±DP)	19,8 (4,6)
>18 anos -n:155(média±DP)	29,0 (5,7)
Subcategoria do IMC, (n:175)-n(%)	
Sobrepeso	60 (34,29)
Obesidade	58 (33,14)
Normal	50 (28,57)

Abaixo do peso	7 (4,00)
Idade de início em anos, (n:171)	
Média (DP)	32,80 (18,08)
Mediana (Q1; Q3)	33,00 (19,00; 48,00)
Faixa	0 - 75
Duração do tempo de doença em anos	
Média (DP)	11,92 (12,60)
Mediana (Q1; Q3)	8,00 (3,00; 16,50)
Faixa	0 - 77
Angioedema (n = 175) - n (%)	141 (80,57)
Diagnóstico principal (n = 175) - n (%)	
UCE	97 (55,43)
UCE+UCInd	54 (30,86)
UCInd isolada	24 (13,71)
Manifestação clínica(n=175)-n(%)	
Apenas urticária	34 (19,42)
Urticária +Angiodema	129(73,71)
Angioedema isolado	12(6,85)
Especificação da UCInd (n = 78) - n (%)	
Dermográfica	54 (69,23)
Pressão	17 (21,79)
Calor	11 (14,10)
Solar	4 (5,13)
Colinérgica	4 (5,13)
Frio	1 (1,28)

Legenda: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); IMC: índice de massa corpórea; UCE: urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida.

Fonte: elaborado pela autora.

Com relação as comorbidades encontradas (Tabela 2) as desordens metabólicas são as mais prevalentes, afetando 47,4% dos indivíduos. Dentro dessa categoria, a obesidade destaca-se como a condição mais comum, presente em 34,9% dos casos, seguida pelas dislipidemias, que acometem 14,3% dos pacientes. No grupo das desordens autoimunes, o hipotireoidismo foi o diagnóstico predominante, verificado em 10,86% dos participantes, enquanto o lúpus eritematoso sistêmico e o hipertireoidismo foram identificados em 2,86% dos casos cada. Outras doenças autoimunes também foram encontradas em número reduzido. Em relação às desordens mentais, 18,3% dos pacientes apresentaram algum transtorno, com ansiedade e depressão sendo os mais frequentes, ocorrendo em 11,4% e 4% dos casos, respectivamente. Quanto às desordens atópicas, a rinite alérgica foi a mais observada, acometendo 37,7% dos indivíduos. Entre as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente, atingindo 30,9% dos participantes. 55% dos pacientes apresentaram hipersensibilidades aos anti-inflamatórios não esteroidais.

Tabela 2. Distribuição das Comorbidades. N:175

Variável	Resultado
Desordem metabólica-n(%)	83 (47,43)
Obesidade	61(34,86)
Dislipidemia	25(14,29)
Diabetes Mellitus	17(9,71)
Esteatose hepática	9(5,14)
Pré-diabetes	5(2,86)
Síndrome Metabólica	2(1,14)
Desordem atópica-n(%)	70 (40,00)
Rinite Alérgica	66(37,71)
Asma	16(9,14)
Dermatite atópica	6(3,43)
Conjuntivite Alérgica	1(0,57)
Desordem cardiovascular-n(%)	57 (32,57)
Hipertensão Arterial Sistêmica	54(30,86)
Histórico de Infarto Agudo do Miocárdio	2(1,14)
Miocardiopatia dilatada	2(1,14)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1(0,57)
Estenose Valvar	1(0,57)
Alteração de repolarização ventricular e insuficiência tricúspide	1(0,57)
Doença cardiovascular indeterminada	1(0,57)
Doença arterial crônica	1(0,57)
Hipersensibilidade a AINES-n(%)	55 (31,43)
Desordem autoimune -n(%)	40 (22,86)
Hipotireoidismo	19(10,86)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	5(2,86)
Hipertireoidismo	5(2,86)
Vitiligo	2(1,14)
Síndrome Sjogren	2(1,14)
Púrpura Trombocitopênica idiopática	2(1,14)
Artrite idiopática Juvenil	2(1,14)
Trombocitopenia Autoimune	1(0,57)
Retocolite Ulcerativa	1(0,57)
Psoríase	1(0,57)
Esclerose Múltipla	1(0,57)
Artrite reumatoide	1(0,57)
Desordem mental-n(%)	32 (18,29)
Ansiedade	20(11,43)
Depressão	7(4)
Transtornos psicossomáticos	6(3,43)
Transtorno de atenção e hiperatividade	2(1,14)
Insônia	2(1,14)
Transtorno do Espectro Autista	1(0,57)
Alcoolismo	1(0,57)

Legenda: AINES: anti-inflamatórios Não Esteroidais

Fonte: elaborado pela autora

Com relação ao tratamento, 66,9% dos pacientes utilizavam apenas anti-histamínicos H1 de segunda geração, 29,7% estavam com omalizumabe e 3,4% faziam uso de imunossupressores (Tabela 3). Entre os indivíduos tratados com omalizumabe, 32,7% dos pacientes interromperam o uso concomitante dos anti-histamínicos H1, passando a utilizar exclusivamente o imunobiológico. Em relação à fase do tratamento,

26,86% encontravam-se na fase 1 (dose padrão ou duplicada de anti-histamínico H1), 40% na fase 2 (dose triplicada ou quadruplicada de anti-histamínico H1), 29% na fase 3 (omalizumabe) e 3,43% na fase 4 (imunossupressores). A cetirizina foi o anti-histamínico mais utilizado, com 66,9% dos pacientes fazendo uso deste medicamento. Apenas cerca de 10% dos pacientes apresentaram resposta clínica satisfatória com a dose padrão de anti-histamínico H1. No grupo que necessitou do omalizumabe, a resposta precoce foi observada em 56,9% dos casos, seguida pela resposta tardia em 24%, enquanto 12% foram classificados como não respondedores e 6,8% como respondedores parciais. Por fim, os escores médios obtidos nos testes de controle clínico foram de 12,55 para o UCT e de 13,36 para o AECT.

Tabela 3. Tratamento atual e questionários de acompanhamento

Variável	Resultado
Tratamento atual, (n:175)-n(%)	
AntiH1	117 (66,86)
Omalizumabe+AntiH1	35 (20,00)
Omalizumabe	17(9,71)
Imunossupressor	6 (3,43)
Fase do tratamento, (n:175)-n(%)	
Fase 1	47 (26,86)
Fase 2	70 (40,00)
Fase 3	52(29,71)
Fase 4	6 (3,43)
Antihistamínico, (n:175)-n(%)	
Cetirizina	116(66,86)
Loratadina	14(8,00)
Bilastina	10(5,71)
Fexofenadina	9(5,14)
Levocetirizina	5(2,86)
Desloratadina	2(1,14)
Tipo de Resposta ao Omalizumabe, (n:58)-n(%)	
Precoce	33(56,89)
Tardio	14 (24,13)
Parcial	4 (6,89)
Não respondedor	7(12,06)
UCT (n:163)	
Média (DP)	12,55 (4,27)
Mediana (Q1; Q3)	14,00 (12,00; 16,00)
Faixa	0-16
AECT (n:11)	
Média (DP)	13,36 (2,84)
Mediana (Q1; Q3)	14,00 (12,00; 16,00)
Faixa	7-16

Legenda: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); AntiH1: anti-histamínico de segunda geração; UCT: Urticaria Control Test; AECT: Angioedema Control Test.

Fonte: elaborado pela autora

A avaliação laboratorial mostrou que a maioria dos resultados para VHS, PCR, D-dímero e Anti-TPO se encontravam dentro dos intervalos considerados normais (Tabela 4). O VHS se encontrava aumentado em 47,33% dos pacientes, ao passo que o PCR foi positivo em apenas 21,88%. Foram detectados altos valores de D-dímero em 24,19% dos pacientes testados. O Anti-TPO foi elevado em 19,61% dos pacientes. Além disso, a média de eosinófilos sanguíneos foi de 196,83 células/ μ L, com apenas 17% dos pacientes apresentando eosinopenia. Já a média de IgE sérica total foi de 272 UI/mL, sendo que a maioria (73,8%) apresentou níveis iguais ou superiores a 40 UI/mL.

Tabela 4. Dados laboratoriais

Variável	Resultado
VHS (n = 150) - n (%)	
Elevado	71 (47,33)
Normal	79 (52,67)
PCR (n = 160) - n (%)	
Positivo	35 (21,88)
Negativo	125 (78,12)
D-Dímero (n = 62) - n (%)	
Elevado	15 (24,19)
Normal	47(75,81)
Eosinófilos (n = 164)	
Média (DP)	196,83 (189,96)
Mediana(Q1; Q3)	138,50 (68,96; 273,25)
Faixa	0 - 1.112
Eosinófilos (n=164)-n(%)	
≥ 50	135 (82,31)
< 50	29 (17,68)
IgE Total (n = 130)	
Média (DP)	272,0 (448,4)
Mediana (Q1; Q3)	108,5 (39,1; 291,0)
Faixa	2 - 2.500
IgE total(n=130)-n(%)	
≥ 40	96(73,8)
< 40	34(26,2)
Anti TPO (n = 153) - n (%)	
Elevado	30 (19,61)
Normal	123 (80,39)

Legenda: : DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; TPO: tireoperoxidase.

Fonte: elaborado pela autora

2. Comparação dos pacientes que respondem a anti-histamínicos na dose padrão ou duplicada versus os que necessitam de doses maiores

Em relação aos dados demográficos e clínicos, presença de comorbidades e a avaliação laboratorial, foi detectado que os pacientes que respondem à dose padrão ou

duplicada de anti-histamínicos H1 de segunda geração não diferiram estatisticamente daqueles que não respondem à dose padrão/ duplicada, mas respondem a doses maiores (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação do perfil clínico e laboratorial de pacientes que respondem a anti-histamínicos H1 na dose padrão ou duplicada e os que necessitam de doses maiores. N = 86

Resposta ao anti-histamínico				
Variável	Responde à dose padrão ou duplicada (n = 39)	Responde apenas a doses maiores (n = 47)	p	TE
Dados demográficos e clínicos				
Sexo - n(%)			0,973 ¹	0,004
Feminino	28 (71,79)	35 (74,47)		
Masculino	11 (28,21)	12 (25,53)		
Idade em anos			0,591 ²	-0,058
Média (DP)	44,37 (20,46)	46,01 (19,47)		
Mediana (Q1; Q3)	47,00 (33,14; 59,50)	51,00 (34,98; 60,50)		
IMC (kg/m²)			0,176 ³	-0,295
Média (DP)	25,77 (5,51)	27,62 (6,84)		
Mediana (Q1; Q3)	27,10 (22,60; 29,05)	27,90 (23,20; 32,10)		
Categoria do IMC -n(%)			0,671 ⁴	0,143
Sobrepeso	14 (35,90)	17 (36,17)		
Obesidade	9 (23,08)	15 (31,91)		
Normal	12 (30,77)	13 (27,66)		
Abaixo do peso	4 (10,26)	2 (4,26)		
Idade de Início em anos*			0,151 ²	-0,158
Média (DP)	30,86 (19,46)	37,26 (19,00)		
Mediana (Q1; Q3)	29,00 (15,00; 47,00)	42,00 (21,75; 50,00)		
Tempo de Doença em anos*			0,174 ²	0,149
Média (DP)	12,22 (16,00)	9,02 (11,34)		
Mediana (Q1; Q3)	7,00 (3,00; 13,00)	6,00 (2,25; 8,00)		
Angioedema - n(%)			0,212 ¹	0,135
Não	10 (25,64)	6 (12,77)		
Sim	29 (74,36)	41 (87,23)		
Diagnóstico principal - n (%)			0,959 ¹	0,031
UCE	23 (58,97)	29 (61,70)		
UCE+UCInd	11 (28,21)	12 (25,53)		
UCInd isolada	5 (12,82)	6 (12,77)		
Comorbidades				
Desordem metabólica-n(%)			0,342 ¹	0,103

Não	24 (61,54)	23 (48,94)		
Sim	15 (38,46)	24 (51,06)		
Desordem autoimune -n(%)			0,938 ¹	0,008
Não	27 (69,23)	34 (72,34)		
Sim	12 (30,77)	13 (27,66)		
Desordem mental-n(%)			0,697 ⁴	0,028
Não	35 (89,74)	44 (93,62)		
Sim	4 (10,26)	3 (6,38)		
Desordem atópica-n(%)			0,907 ¹	0,013
Não	21 (53,85)	27 (57,45)		
Sim	18 (46,15)	20 (42,55)		
Desordem cardiovascular-n(%)			0,302 ¹	0,111
Não	25 (64,10)	36 (76,60)		
Sim	14 (35,90)	11 (23,40)		
Hipersensibilidade a AINES-n(%)			0,905 ¹	0,013
Não	26 (66,67)	33 (70,21)		
Sim	13 (33,33)	14 (29,79)		
Dados laboratoriais				
VHS - n (%)			0,433 ¹	0,094
Elevado	12 (44,44)	24 (57,14)		
Normal	15 (55,56)	18 (42,86)		
PCR - n (%)			0,660 ¹	0,049
Positivo	7 (19,44)	6 (13,33)		
Negativo	29 (80,56)	39 (86,67)		
D-Dímero - n (%)			1,000 ⁴	0,000
Elevado	3 (21,43)	4 (28,57)		
Normal	11 (78,57)	10 (71,43)		
Eosinófilos			0,169 ²	-0,152
Média (DP)	151,41 (139,23)	210,63 (192,35)		
Mediana (Q1; Q3)	119,00 (59,50; 170,00)	145,00 (69,92; 276,50)		
IgE Total			0,834 ²	-0,026
Média (DP)	230,53 (288,17)	332,90 (579,11)		
Mediana (Q1; Q3)	109,0 (36,4; 309,5)	112,0 (42,2; 372,9)		
Anti TPO - n (%)			1,000 ¹	0,000
Elevado	7 (21,21)	8 (20,00)		
Normal	26 (78,79)	32 (80,00)		
IgE Classificação (40) - n (%)			0,798 ¹	0,031
< 40	8 (29,63)	10 (23,81)		
≥ 40	19 (70,37)	32 (76,19)		

Legendas DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); IMC: índice de massa corporal; UCE: urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida; AINES: anti-inflamatório não esteroidais; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; TPO: peroxidase. 1. Teste qui-quadrado de independência; 2. Teste de Mann-Whitney; 3. Teste-t independente; 4. Teste exato de Fisher; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: d de Cohen, para o teste-t independente; r, para o teste de Mann-Whitney; V de Cramer, para os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência.

Fonte: elaborado pela autora

3. Comparação dos pacientes que respondem a anti-histamínicos H1 versus os que respondem ao omalizumabe.

Os pacientes que respondem a anti-histamínicos H1 e aqueles que respondem ao omalizumabe diferem quanto ao sexo e à duração da doença . A proporção de mulheres que respondem aos anti-histamínicos H1 é estatisticamente inferior à das que respondem ao omalizumabe. Além disso, os pacientes que respondem aos anti-histamínicos H1 apresentam tempo de doença estatisticamente inferiores aos daqueles que respondem ao omalizumabe. As demais variáveis analisadas não diferiram estatisticamente (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação do perfil clínico e laboratorial de pacientes que respondem a anti-histamínicos e os que respondem ao omalizumabe. N = 133

Resposta ao tratamento				
Variável	Responde a anti-histamínicos (n = 86)	Responde ao Omalizumabe (n = 47)	p	TE
Dados demográficos e clínicos				
Sexo - n(%)			0,009¹	0,226
Feminino	63 (73,26) #	44 (93,62) #		
Masculino	23 (26,74) #	3 (6,38) #		
Idade em anos			0,596²	0,046
Média (DP)	45,27 (19,82)	45,37 (16,40)		
Mediana (Q1; Q3)	49,50 (33,22; 60,00)	45,95 (38,37; 57,61)		
IMC (kg/m²)			0,068³	-0,333
Média (DP)	26,78 (6,31)	28,88 (6,28)		
Mediana (Q1; Q3)	27,55 (23,00; 30,42)	27,20 (24,40; 33,90)		
Categoria do IMC -n(%)			0,520⁴	0,139
Sobrepeso	31 (36,05)	15 (31,91)		
Obesidade	24 (27,91)	18 (38,30)		
Normal	25 (29,07)	13 (27,66)		
Abaixo do peso	6 (6,98)	1 (2,13)		
Idade de Início em anos			0,097²	0,146
Média (DP)	34,41 (19,36)	29,15 (15,75)		
Mediana (Q1; Q3)	40,00 (15,00; 49,50)	30,00 (17,50; 36,75)		
Tempo de Doença em anos			< 0,001²	-0,310
Média (DP)	10,45 (13,62)	15,11 (11,35)		
Mediana (Q1; Q3)	7,00 (3,00; 10,00)	11,00 (6,00; 21,00)		
Angioedema - n (%)			0,534¹	0,054
Não	16 (18,60)	6 (12,77)		
Sim	70 (81,40)	41 (87,23)		

Diagnóstico principal - n (%)			0,668 ¹	0,078
UCE	52 (60,47)	26 (55,32)		
UCE+UCInd	23 (26,74)	16 (34,04)		
UCInd isolada	11 (12,79)	5 (10,64)		
Comorbidades				
Desordem metabólica-n(%)			0,653 ¹	0,039
Não	47 (54,65)	23 (48,94)		
Sim	39 (45,35)	24 (51,06)		
Desordem autoimune -n(%)			0,106 ¹	0,140
Não	61 (70,93)	40 (85,11)		
Sim	25 (29,07)	7 (14,89)		
Desordem mental-n(%)			1,000 ⁴	0,000
Não	79 (91,86)	43 (91,49)		
Sim	7 (8,14)	4 (8,51)		
Desordem atópica-n(%)			0,232 ¹	0,104
Não	48 (55,81)	32 (68,09)		
Sim	38 (44,19)	15 (31,91)		
Desordem cardiovascular-n(%)			0,255 ¹	0,099
Não	61 (70,93)	28 (59,57)		
Sim	25 (29,07)	19 (40,43)		
Hipersensibilidade a AINES-n(%)			1,000 ¹	0,000
Não	59 (68,60)	33 (70,21)		
Sim	27 (31,40)	14 (29,79)		
Dados laboratoriais				
VHS - n (%)			0,460 ¹	0,070
Elevado	36 (52,17)	19 (43,18)		
Normal	33 (47,83)	25 (56,82)		
PCR - n (%)			0,140 ¹	0,132
Positivo	13 (16,05)	13 (28,89)		
Negativo	68 (83,95)	32 (71,11)		
D-Dímero - n (%)			1,000 ¹	0,000
Elevado	7 (25,00)	5 (25,00)		
Normal	21 (75,00)	15 (75,00)		
Eosinófilos			0,300 ²	-0,093
Média (DP)	185,36 (173,26)	230,28 (238,30)		
Mediana (Q1; Q3)	137,00 (61,50; 255,75)	153,45 (92,88; 280,25)		
IgE Total			0,740 ²	-0,033
Média (DP)	292,85 (486,31)	331 (506,5)		
Mediana (Q1; Q3)	111,0 (39,5; 313,0)	111,0 (64,8; 419,5)		
Anti TPO - n (%)			1,000 ¹	0,000
Elevado	15 (20,55)	9 (20,00)		
Normal	58 (79,45)	36 (80,00)		
IgE Classificação (40) - n (%)			0,579 ¹	0,055

< 40	18 (26,09)	6 (18,8)
≥ 40	51 (73,91)	26 (81,2)

Legendas: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); IMC: índice de massa corporal; UCE :urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida; AINES: anti-inflamatório não esteroidais; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; TPO: peroxidase. 1. Teste qui-quadrado de independência; 2. Teste de Mann-Whitney; 3. Teste-t independente; 4. Teste exato de Fisher; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: d de Cohen, para o teste-t independente; r, para o teste de Mann-Whitney; V de Cramer, para os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência.

Fonte: elaborado pela autora

4. Associação entre o perfil de resposta farmacológica e o tipo de UC

Os pacientes com diferentes diagnósticos principais (UCE, UCInd ou UCE + UCInd) não diferem quanto ao perfil de resposta ao tratamento (Tabela 7).

Tabela 7. Análise da associação entre o perfil de resposta farmacológica e o tipo de UC. N = 175

Variável	Diagnóstico principal			p	V
	UCE (n = 97)	UCE + UCInd (n = 54)	UCInd (n = 24)		
Perfil de resposta ao tratamento - n (%)				0,927	0,058
Responde a anti-histamínicos H1 em doses altas	29 (37,18)	12 (30,77)	6 (37,50)		
Responde a anti-histamínicos H1 em doses baixas	23 (29,49)	11 (28,21)	5 (31,25)		
Responde ao omalizumabe	26 (33,33)	16 (41,03)	5 (31,25)		

Legendas: Teste qui-quadrado de independência; V = V de Cramer. Abreviações: UCE: urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida.

Fonte: elaborado pela autora

5. Resposta de acordo com cada fase de tratamento

5.1 Comparação dos pacientes respondedores versus não respondedores à fase 1

Foram considerados respondedores ao tratamento da fase 1 todos os pacientes nessa fase com $UCT \geq 12$ ou $AECT \geq 10$. Pacientes na fase 1 com $UCT < 12$ ou $AECT < 10$, bem como os pacientes nas fases 2, 3 ou 4, foram considerados não respondedores à fase 1. Os pacientes respondedores à fase 1 diferiram dos não respondedores apenas quanto ao IMC: a média de IMC do grupo não respondedor foi estatisticamente superior à do grupo respondedor. As demais variáveis analisadas não diferiram estatisticamente (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação dos pacientes respondedores e não respondedores à fase 1 quanto ao seu perfil clínico e laboratorial. N = 174

Resposta à Fase 1				
Variável	Não (n = 135)	Sim (n = 39)	p	TE
Dados demográficos e clínicos				
Sexo – n (%)			0,187 ¹	0,100
Feminino	112 (82,96)	28 (71,79)		
Masculino	23 (17,04)	11 (28,21)		
Idade em anos			0,887 ²	0,011
Média (DP)	45,53 (17,39)	44,37 (20,46)		
Mediana (Q1; Q3)	48,00 (38,00; 59,50)	47,00 (33,14; 59,50)		
IMC (kg/m²)			0,015³	0,445
Média (DP)	28,55 (6,44)	25,77 (5,51)		
Mediana (Q1; Q3)	27,90 (23,85; 32,50)	27,10 (22,60; 29,05)		
Categoria do IMC – n (%)			0,087 ¹	0,194
Sobrepeso	45 (33,33)	14 (35,90)		
Obesidade	49 (36,30)	9 (23,08)		
Normal	38 (28,15)	12 (30,77)		
Abaixo do peso	3 (2,22)	4 (10,26)		
Idade de Início em anos			0,528 ²	0,048
Média (DP)	33,26 (17,76)	30,86 (19,46)		
Mediana (Q1; Q3)	34,00 (20,00; 48,00)	29,00 (15,00; 47,00)		
Tempo de Doença em anos			0,711 ²	0,028
Média (DP)	11,90 (11,58)	12,22 (16,00)		
Mediana (Q1; Q3)				

	8,00 (4,00; 17,00)	7,00 (3,00; 13,00)		
Angioedema - n (%)			0,329 ¹	0,074
Não	23 (17,04)	10 (25,64)		
Sim	112 (82,96)	29 (74,36)		
Diagnóstico principal - n (%)			0,899 ¹	0,035
UCE	74 (54,81)	23 (58,97)		
UCE+UCInd	42 (31,11)	11 (28,21)		
UCInd isolada	19 (14,07)	5 (12,82)		
Comorbidades				
Desordem metabólica-n (%)			0,259 ¹	0,086
Não	67 (49,63)	24 (61,54)		
Sim	68 (50,37)	15 (38,46)		
Desordem autoimune -n (%)			0,273 ¹	0,083
Não	107 (79,26)	27 (69,23)		
Sim	28 (20,74)	12 (30,77)		
Desordem mental -n (%)			0,210 ¹	0,095
Não	107 (79,26)	35 (89,74)		
Sim	28 (20,74)	4 (10,26)		
Desordem atópica-n(%)			0,450 ¹	0,057
Não	84 (62,22)	21 (53,85)		
Sim	51 (37,78)	18 (46,15)		
Desordem cardiovascular-n (%)			0,779 ¹	0,021
Não	92 (68,15)	25 (64,10)		
Sim	43 (31,85)	14 (35,90)		
Hipersensibilidade a AINES – n (%)			0,946 ¹	0,005
Não	93 (68,89)	26 (66,67)		
Sim	42 (31,11)	13 (33,33)		
Dados laboratoriais				
VHS - n (%)			0,876 ¹	0,013
Elevado	59 (48,36)	12 (44,44)		
Normal	63 (51,64)	15 (55,56)		
PCR - n (%)			0,864 ¹	0,014
Positivo	28 (22,58)	7 (19,44)		
Negativo	96 (77,42)	29 (80,56)		
D-Dímero - n (%)			1,000 ⁴	0,000
Elevado	12 (25,00)	3 (21,43)		
Normal	36 (75,00)	11 (78,57)		
Eosinófilos			0,119 ²	0,122
Média (DP)	210,61 (200,32)	151,41 (139,23)		
Mediana (Q1; Q3)	144,50 (83,38; 278,00)	119,00 (59,50; 170,00)		
IgE Total			0,841 ²	-0,018
Média (DP)	289 (482,2)	230,53 (288,17)		
Mediana (Q1; Q3)	105,0 (40,4; 281,0)	109,0 (36,4; 309,5)		
Anti TPO - n (%)			1,000 ¹	0,000

Elevado	23 (19,33)	7 (21,21)		
Normal	96 (80,67)	26 (78,79)		
IgE Classificação (40) - n (%)			0,829 ¹	0,019
< 40	26 (25,2)	8 (29,63)		
≥ 40	77 (74,8)	19 (70,37)		

Legendas: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); IMC: índice de massa corporal; UCE: urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida; AINES: anti-inflamatório não esteroidais; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; TPO: peroxidase. 1. Teste qui-quadrado de independência; 2. Teste de Mann-Whitney; 3. Teste-t independente; 4. Teste exato de Fisher; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: d de Cohen, para o teste-t independente; r, para o teste de Mann-Whitney; V de Cramer, para os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência. Fonte: elaborado pela autora

5.2 Comparação dos pacientes respondedores versus não respondedores à fase 2

Foram considerados respondedores ao tratamento da fase 2 todos os pacientes nessa fase com UCT ≥ 12 ou AECT ≥ 10 . Pacientes na fase 2 com UCT < 12 ou AECT < 10 , bem como os pacientes nas fases 3 ou 4, foram considerados não respondedores à fase 2. Os pacientes respondedores à fase 2 diferiram dos não respondedores quanto à idade de início, à duração da doença e à presença de um diagnóstico de desordem mental. Pacientes não respondedores apresentam uma média de idade de início inferior à dos respondedores. Por outro lado, a duração da doença dos não respondedores é estatisticamente superior à dos respondedores. Já a presença de desordem mental é estatisticamente mais frequente entre os não respondedores que entre os respondedores. As demais variáveis analisadas não diferiram estatisticamente (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação dos pacientes respondedores e não respondedores à fase 2 quanto ao seu perfil clínico e laboratorial. N = 128

Resposta à Fase 2				
Variável	Não (n = 81)	Sim (n = 47)	p	TE
Dados demográficos e clínicos				
Sexo – n (%)			0,096 ¹	0,147
Feminino	71 (87,65)	35 (74,47)		
Masculino	10 (12,35)	12 (25,53)		
Idade em anos			0,280 ²	0,096
Média (DP)	44,58 (16,26)	46,01 (19,47)		
Mediana (Q1; Q3)	44,00 (38,00; 55,23)	51,00 (34,98; 60,50)		
IMC (kg/m²)			0,203 ³	0,235
Média (DP)	29,17 (6,43)	27,62 (6,84)		

Mediana (Q1; Q3)	27,60 (24,20; 34,00)	27,90 (23,20; 32,10)		
Categoria do IMC -n (%)			0,492 ⁴	0,137
Sobrepeso	23 (28,40)	17 (36,17)		
Obesidade	33 (40,74)	15 (31,91)		
Normal	24 (29,63)	13 (27,66)		
Abaixo do peso	1 (1,23)	2 (4,26)		
Idade de Início em anos			0,036³	-0,393
Média (DP)	30,42 (16,42)	37,26 (19,00)		
Mediana (Q1; Q3)	30,00 (19,75; 40,00)	42,00 (21,75; 50,00)		
Tempo de Doença em anos			0,001²	0,285
Média (DP)	13,38 (10,41)	9,02 (11,34)		
Mediana (Q1; Q3)	10,50 (5,00; 20,00)	6,00 (2,25; 8,00)		
Angioedema - n (%)			0,549 ¹	0,053
Não	15 (18,52)	6 (12,77)		
Sim	66 (81,48)	41 (87,23)		
Diagnóstico principal - n (%)			0,464 ¹	0,109
UCE	41 (50,62)	29 (61,70)		
UCE+UCInd	28 (34,57)	12 (25,53)		
UCInd isolada	12 (14,81)	6 (12,77)		
Comorbidades				
Desordem metabólica-n (%)			1,000 ¹	0,000
Não	41 (50,62)	23 (48,94)		
Sim	40 (49,38)	24 (51,06)		
Desordem autoimune -n (%)			0,245 ¹	0,103
Não	67 (82,72)	34 (72,34)		
Sim	14 (17,28)	13 (27,66)		
Desordem mental-n (%)			0,006¹	0,244
Não	58 (71,60) #	44 (93,62) #		
Sim	23 (28,40) #	3 (6,38) #		
Desordem atópica-n (%)			0,478 ¹	0,063
Não	53 (65,43)	27 (57,45)		
Sim	28 (34,57)	20 (42,55)		
Desordem cardiovascular-n (%)			0,207 ¹	0,111
Não	52 (64,20)	36 (76,60)		
Sim	29 (35,80)	11 (23,40)		
Hipersensibilidade a AINES - n (%)			1,000 ¹	0,000
Não	56 (69,14)	33 (70,21)		
Sim	25 (30,86)	14 (29,79)		
Dados laboratoriais				
VHS - n (%)			0,336 ¹	0,088
Elevado	35 (46,05)	24 (57,14)		

Normal	41 (53,95)	18 (42,86)		
PCR - n (%)			0,075 ¹	0,163
Positivo	22 (29,33)	6 (13,33)		
Negativo	53 (70,67)	39 (86,67)		
D-Dímero - n (%)			1,000 ⁴	0,000
Elevado	8 (25,81)	4 (28,57)		
Normal	23 (74,19)	10 (71,43)		
Eosinófilos			0,845 ²	-0,018
Média (DP)	207,20 (209,86)	210,63 (192,35)		
Mediana (Q1; Q3)	139,00 (83,50; 273,00)	145,00 (69,92; 276,50)		
IgE Total			0,498 ²	-0,068
Média (DP)	246,4 (407,4)	332,9 (579,1)		
Mediana (Q1; Q3)	86,8 (32,4; 280,0)	112,0 (42,2; 372,9)		
Anti TPO - n (%)			1,000 ¹	0,000
Elevado	14 (18,67)	8 (20,00)		
Normal	61 (81,33)	32 (80,00)		
IgE Classificação (40) - n (%)			1,000 ¹	0,000
< 40	15 (25,9)	10 (23,8)		
≥ 40	43 (74,1)	32 (76,2)		

Legendas: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); IMC: índice de massa corporal; UCE: urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida; AINES: anti-inflamatório não esteroidais; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; TPO: peroxidase. 1. Teste qui-quadrado de independência; 2. Teste de Mann-Whitney; 3. Teste-t independente; 4. Teste exato de Fisher; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: d de Cohen, para o teste-t independente; r, para o teste de Mann-Whitney; V de Cramer, para os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência.

Fonte: elaborado pela autora

5.3 Comparação dos pacientes respondedores versus não respondedores à fase 3

Foram considerados respondedores ao tratamento da fase 3 todos os pacientes nessa fase com UCT ≥ 12 ou AECT ≥ 10 . Pacientes na fase 3 com UCT < 12 ou AECT < 10 , bem como os pacientes na fase 4, foram considerados não respondedores à fase 3. Os pacientes respondedores à fase 3 diferiram dos não respondedores apenas quanto à presença de um diagnóstico de desordem mental. A presença de desordem mental é estatisticamente mais frequente entre os não respondedores que entre os respondedores (Tabela 10).

Tabela 10. Comparação dos pacientes respondedores e não respondedores à fase 3 quanto ao seu perfil clínico e laboratorial. N = 58

Resposta à Fase 3

Variável	Não (n = 11)	Sim (n = 47)	p	TE
Dados demográficos e clínicos				
Sexo – n (%)			1,000 ¹	0,000
Feminino	10 (90,91)	44 (93,62)		
Masculino	1 (9,09)	3 (6,38)		
Idade em anos			0,056 ²	-0,653
Média (DP)	35,03 (12,88)	45,37 (16,40)		
Mediana (Q1; Q3)	39,00 (27,69; 42,50)	45,95 (38,37; 57,61)		
IMC (kg/m²)			0,941 ²	-0,025
Média (DP)	28,72 (7,63)	28,88 (6,28)		
Mediana (Q1; Q3)	28,90 (22,70; 32,50)	27,20 (24,40; 33,90)		
Categoria do IMC -n (%)			0,887 ¹	0,096
Sobrepeso	3 (27,27)	15 (31,91)		
Obesidade	4 (36,36)	18 (38,30)		
Normal	4 (36,36)	13 (27,66)		
Abaixo do peso	0 (0,00)	1 (2,13)		
Idade de Início em anos			0,494 ²	-0,231
Média (DP)	25,55 (15,00)	29,15 (15,75)		
Mediana (Q1; Q3)	25,00 (19,50; 34,50)	30,00 (17,50; 36,75)		
Tempo de Doença em anos			0,103 ³	-0,217
Média (DP)	9,45 (6,44)	15,11 (11,35)		
Mediana (Q1; Q3)	7,00 (5,00; 16,00)	11,00 (6,00; 21,00)		
Angioedema - n (%)			0,639 ¹	0,000
Não	2 (18,18)	6 (12,77)		
Sim	9 (81,82)	41 (87,23)		
Diagnóstico principal - n (%)			0,465 ¹	0,153
UCE	4 (36,36)	26 (55,32)		
UCE+UCInd	5 (45,45)	16 (34,04)		
UCInd isolada	2 (18,18)	5 (10,64)		
Comorbidades				
Desordem metabólica-n (%)			1,000 ⁴	0,000
Não	6 (54,55)	23 (48,94)		
Sim	5 (45,45)	24 (51,06)		
Desordem autoimune -n (%)			1,000 ¹	0,000
Não	9 (81,82)	40 (85,11)		
Sim	2 (18,18)	7 (14,89)		
Desordem mental-n (%)			< 0,001 ¹	0,567
Não	3 (27,27) [#]	43 (91,49) [#]		
Sim	8 (72,73) [#]	4 (8,51) [#]		
Desordem atópica-n (%)			1,000 ¹	0,000
Não	7 (63,64)	32 (68,09)		
Sim	4 (36,36)	15 (31,91)		

Desordem cardiovascular - n (%)			0,507 ¹	0,061
Não	8 (72,73)	28 (59,57)		
Sim	3 (27,27)	19 (40,43)		
Hipersensibilidade a AINES-n (%)			1,000 ¹	0,000
Não	8 (72,73)	33 (70,21)		
Sim	3 (27,27)	14 (29,79)		
Dados laboratoriais				
VHS - n (%)			0,501 ¹	0,056
Elevado	3 (30,00)	19 (43,18)		
Normal	7 (70,00)	25 (56,82)		
PCR - n (%)			1,000 ¹	0,000
Positivo	2 (22,22)	13 (28,89)		
Negativo	7 (77,78)	32 (71,11)		
D-Dímero - n (%)			0,481 ¹	0,000
Elevado	1 (50,00)	5 (25,00)		
Normal	1 (50,00)	15 (75,00)		
Eosinófilos			0,106 ³	-0,222
Média (DP)	123,73 (119,26)	230,28 (238,30)		
Mediana (Q1; Q3)	91,15 (45,25; 130,25)	153,45 (92,88; 280,25)		
IgE Total			0,407 ³	-0,134
Média (DP)	229,4 (319,4)	331,6 (506,5)		
Mediana (Q1; Q3)	135,6 (24,0; 280,0)	111,0 (64,8; 419,5)		
Anti TPO - n (%)			0,668 ¹	0,039
Elevado	1 (10,00)	9 (20,00)		
Normal	9 (90,00)	36 (80,00)		
IgE Classificação (40) - n (%)			0,348 ¹	0,105
< 40	3 (37,5)	6 (18,8)		
≥ 40	5 (62,5)	26 (81,2)		

Legendas: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75); IMC: índice de massa corporal; UCE: urticária crônica espontânea; UCInd: urticária crônica induzida; AINES: anti-inflamatório não esteroidais; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; TPO: peroxidase. 1. Teste exato de Fisher; 2. Teste-t independente; 3. Teste de Mann-Whitney; 4. Teste qui-quadrado de independência; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: d de Cohen, para o teste-t independente; r, para o teste de Mann-Whitney; V de Cramer, para os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência.

Fonte: elaborado pela autora.

6. Associação entre subtipo de resposta ao omalizumabe e IgE

Os pacientes com diferentes subtipos de resposta ao omalizumabe não diferem estatisticamente quanto ao perfil de IgE. No entanto, observa-se que os respondedores parciais têm uma média de IgE inferior em comparação aos demais tipos de resposta. Além disso, mesmo considerando o número reduzido de pacientes com resposta parcial, ambos apresentaram níveis de IgE inferiores a 40 UI/ml. Não houve diferença entre os

níveis de IgE sérica entre os pacientes com resposta precoce ou tardia ao omalizumabe (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação dos valores de IgE sérica dos pacientes tratados com omalizumabe, de acordo com seu subtipo de resposta ao fármaco. N = 40

Variável	Subtipo de resposta ao omalizumabe				p	TE
	Precoce (n = 21)	Tardio (n = 11)	Parcial (n = 2)	Não respondedor (n = 6)		
IgE Total					0,2951	0,020
Média (DP)	268,5 (303,1)	452,1 (766,3)	16,8 (17,7)	300,3 (344,5)		
Mediana (Q1; Q3)	111,0 (77,0; 394,0)	90,0 (60,0; 395,0)	16,8 (10,6; 23,0)	251,0 (92,3; 280,0)		
IgE Classificação (40) - n (%)					0,122 ²	0,426
< 40 UI/ml	4 (19,0)	2 (18,2)	2 (100,00)	1 (16,7)		
≥ 40 UI/ml	17 (81,0)	9 (81,8)	0 (0,00)	5 (83,33)		

Legendas: DP = desvio-padrão; Q1 = primeiro quartil (percentil 25); Q3 = terceiro quartil (percentil 75).
1. Teste de Kruskal-Wallis; 2. Teste exato de Fisher; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: $\eta^2[H]$, para o teste de Kruskal-Wallis; V de Cramer, para o teste exato de Fisher.

Fonte: elaborado pela autora

7. Associação entre subtipo de resposta ao omalizumabe e Anti-TPO

Os pacientes com diferentes subtipos de resposta ao omalizumabe não apresentaram diferenças em relação aos níveis séricos de Anti-TPO, conforme descrito na Tabela 12. Entre os pacientes avaliados, 83% tinham valores de Anti-TPO dentro da faixa de normalidade, incluindo todos aqueles com resposta parcial ou que não responderam ao tratamento.

Tabela 12. Comparação das classificações de Anti TPO dos pacientes tratados com omalizumabe, de acordo com seu subtipo de resposta ao fármaco. N = 54.

Variável	Subtipo de resposta ao Omalizumabe				p	V
	Precoce (n = 33)	Tardio (n = 13)	Parcial (n = 2)	Não respondedor (n = 6)		
Anti TPO - n (%)					0,698	0,194
Normal	27 (81,8)	10 (76,9)	2 (100,0)	6 (100,0)		
Elevado	6 (18,2)	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Teste exato de Fisher. V = V de Cramer. Abreviações: TPO: peroxidase

Fonte: elaborado pela autora.

8. Curvas ROC

8.1 Resposta do tratamento (fases 1 e 2) x eosinófilos

A curva ROC para a relação entre resposta ao tratamento (fases 1 e 2) e o nível de eosinófilos apresenta uma área sob a curva que não difere de 0,5 (inclui esse valor no seu intervalo de confiança). Isso indica que a quantidade de eosinófilos não é um bom preditor da resposta ao tratamento com antihistamínicos H1. Os resultados da curva ROC com eosinófilos como preditor de resposta ao tratamento estão detalhados na Tabela 13 e representados na Figura 1.

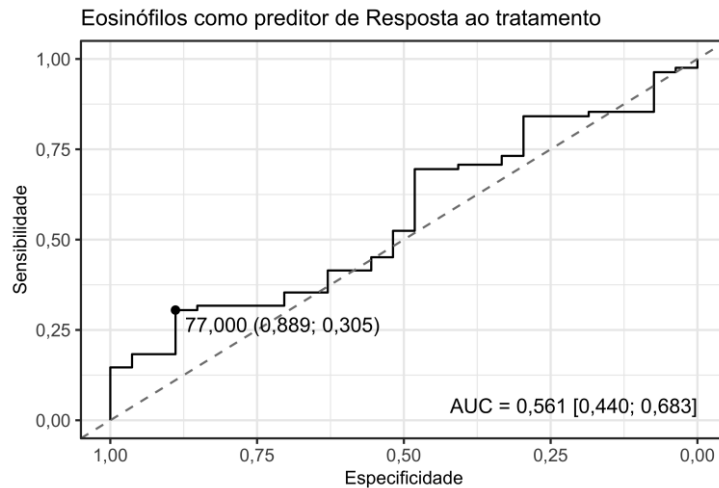
Tabela 13. Resultados da análise de curva ROC para detecção de Resposta ao tratamento de acordo com os valores de Eosinófilos. N = 109

Parâmetro	Valor
Área sob a curva (AUC)	0,561 [0,440; 0,683]; p = 0,321
Ponto de corte	77,000
Acurácia	0,450
Especificidade	0,889
Sensibilidade	0,305
VPN	0,298
VPP	0,897
LR-	0,782
LR+	2,744

Nota: Ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. ROC = *Receiver Operating Characteristic*. LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva

(Positive Likelihood Ratio, PLR); ROC = Receiver Operating Characteristic; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo. O grupo Não apresenta valores de Eosinófilos, em média, superiores aos do grupo Sim. Fonte: elaborado pela autora.

Figura 1. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para Eosinófilos como previsor de Resposta ao tratamento



Nota: AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Não apresenta valores de Eosinófilos, em média, superiores aos do grupo Sim. Fonte: elaborado pela autora

8.2 Resposta do tratamento (fases 3 e 4) x eosinófilos

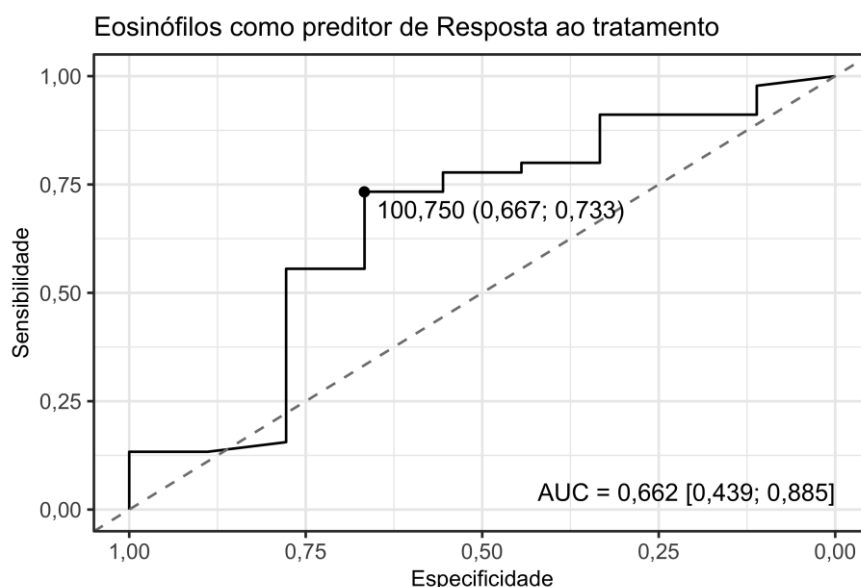
A curva ROC para a relação entre resposta ao tratamento (fases 3 e 4) e o nível de eosinófilos apresenta uma área sob a curva que não difere de 0,5 (inclui esse valor no seu intervalo de confiança). Isso indica que a quantidade de eosinófilos não é um bom preditor da resposta ao tratamento com Omalizumabe. Os resultados da curva ROC com Eosinófilos como preditor de Resposta ao tratamento estão detalhados na Tabela 14 e representados na Figura 2.

Tabela 14. Resultados da análise de curva ROC para detecção de Resposta ao tratamento de acordo com os valores de Eosinófilos. N = 54

Parâmetro	Valor
Área sob a curva (AUC)	0,662 [0,439; 0,885]; p = 0,155
Ponto de corte	100,750
Acurácia	0,722
Especificidade	0,667
Sensibilidade	0,733
VPN	0,333
VPP	0,917
LR-	0,400
LR+	2,200

Nota: Ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. ROC = *Receiver Operating Characteristic*. LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo. O grupo Sim apresenta valores de Eosinófilos, em média, superiores aos do grupo Não. Fonte: elaborado pela autora

Figura 2. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para Eosinófilos como previsor de Resposta ao tratamento



Nota: AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Sim apresenta valores de Eosinófilos, em média, superiores aos do grupo Não. Fonte: elaborado pela autora.

8.3 Resposta do tratamento (fases 1 e 2) x IgE

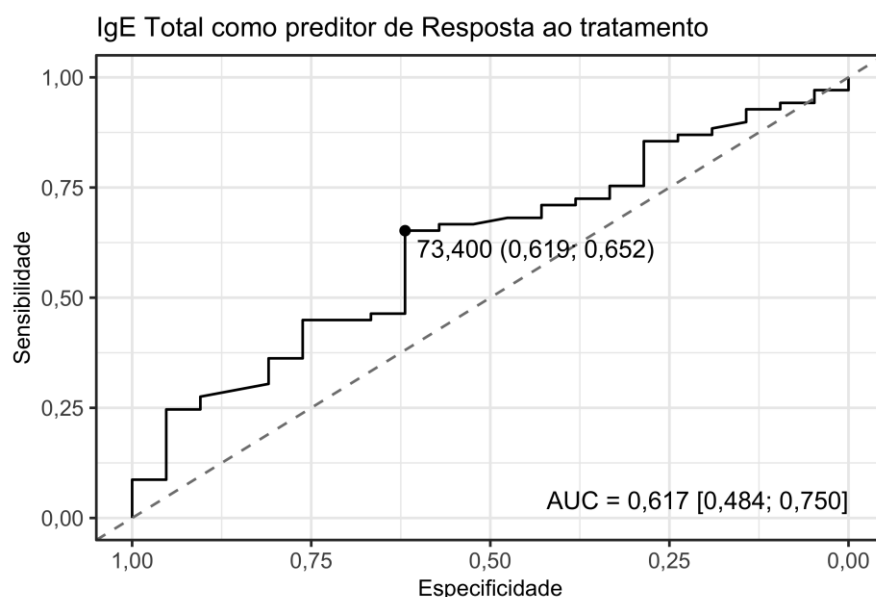
A curva ROC para a relação entre resposta ao tratamento (fases 1 e 2) e o nível de IgE apresenta uma área sob a curva que não difere de 0,5 (inclui esse valor no seu intervalo de confiança). Isso indica que o IgE não é um bom preditor da resposta ao tratamento com anti-histamínicos H1. Os resultados da curva ROC com IgE Total como preditor de resposta ao tratamento estão detalhados na Tabela 15 e representados na Figura 3.

Tabela 15. Resultados da análise de curva ROC para detecção de Resposta ao tratamento de acordo com os valores de IgE Total. N = 90

Parâmetro	Valor
Área sob a curva (AUC)	0,617 [0,484; 0,750]; p = 0,084
Ponto de corte	73,400
Acurácia	0,644
Especificidade	0,619
Sensibilidade	0,652
VPN	0,354
VPP	0,852
LR-	0,562
LR+	1,712

Nota: Ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. ROC = *Receiver Operating Characteristic*. LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo. O grupo Sim apresenta valores de IgE Total, em média, superiores aos do grupo Não.
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 3. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para IgE Total como previsor de Resposta ao tratamento



Nota: AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Sim apresenta valores de IgE Total, em média, superiores aos do grupo Não.

Fonte: elaborado pela autora

8.4 Resposta do tratamento (fases 3 e 4) x IgE

A curva ROC para a relação entre resposta ao tratamento (fases 3 e 4) e o nível de IgE apresenta uma área sob a curva que não difere de 0,5 (inclui esse valor no seu intervalo de confiança). Isso indica que o IgE não é um bom preditor da resposta ao tratamento com omalizumabe. Os resultados da curva ROC com IgE total como preditor de resposta ao tratamento estão detalhados na Tabela 16 e representados na Figura 4.

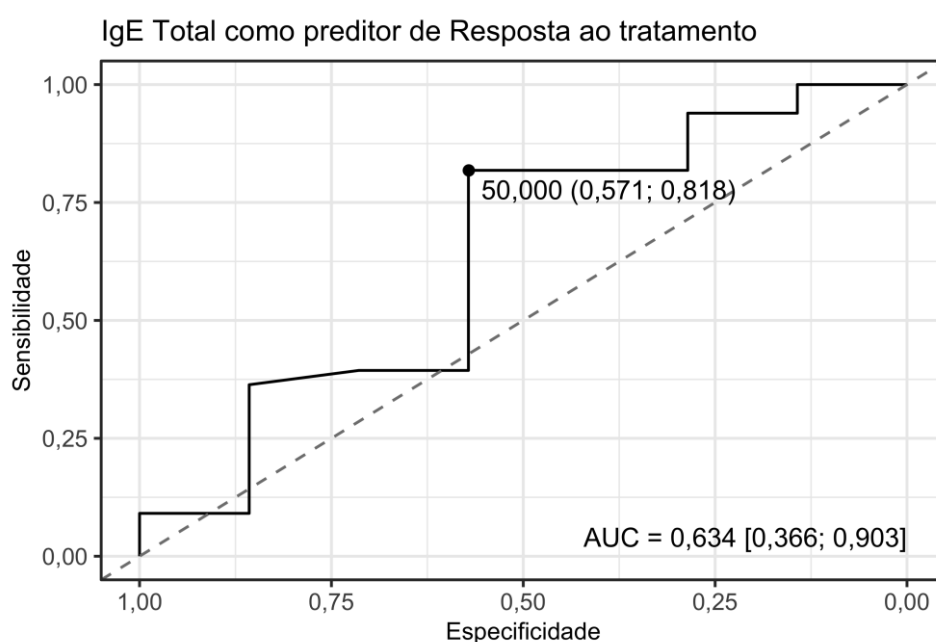
Tabela 16. Resultados da análise de curva ROC para detecção de resposta ao tratamento de acordo com os valores de IgE Total. N = 40

Parâmetro	Valor
Área sob a curva (AUC)	0,634 [0,366; 0,903]; p = 0,327
Ponto de corte	50,000
Acurácia	0,775
Especificidade	0,571
Sensibilidade	0,818

Parâmetro	Valor
VPN	0,400
VPP	0,900
LR-	0,318
LR+	1,909

Nota: Ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. ROC = *Receiver Operating Characteristic*. LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; *Rule-out* = ponto de corte com menor LR-; *Rule-in* = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo. O grupo Sim apresenta valores de IgE Total, em média, superiores aos do grupo Não.
Fonte: elaborado pela autora

Figura 4. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para IgE Total como predictor de Resposta ao tratamento



Nota: AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Sim apresenta valores de IgE Total, em média, superiores aos do grupo Não.
Fonte: elaborado pela autora