



# O que há de novo na urticária crônica espontânea?

*What is new in chronic spontaneous urticaria?*

Solange Oliveira Rodrigues Valle, MD, PhD<sup>1</sup>; Antônio Abílio Motta, MD, PhD<sup>2</sup>;  
Claudia Soïdo Falcão do Amaral, MD, MSc<sup>3</sup>; Luis Felipe Chiaverini Ensina, MD, MSc<sup>4</sup>;  
Márcia Carvalho Mallozi, MD, PhD<sup>5</sup>; Maria das Graças de Melo Teixeira Spengler, MD<sup>6</sup>;  
Maria Fernanda Ferraro, MD, PhD<sup>7</sup>; Mário Cezar Pires, MD, PhD<sup>8</sup>; Maurício Martins, MD, MSc<sup>9</sup>;  
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro, MD, MSc<sup>10</sup>; Alfeu Tavares França, MD, PhD<sup>11</sup>

## RESUMO

A urticária crônica espontânea (UCE) é a forma mais frequente das urticárias crônicas (UC) e ocasiona um grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. A patogênese da UC é complexa e não está totalmente esclarecida. Entretanto, houve um grande avanço na última década em relação ao mecanismo de ativação dos mastócitos, que são as células que desempenham papel central na fisiopatologia da doença. Na maioria dos casos, a história clínica completa e o exame físico são considerados suficientes para fazer o diagnóstico da UCE, a menos que a história sugira a necessidade de outros exames. Além disso, os médicos precisam estar atentos para os potenciais diagnósticos diferenciais. Uma variedade de ferramentas e questionários está disponível para auxiliar os médicos no diagnóstico e monitoramento dos pacientes com UC. O principal objetivo do tratamento é o controle dos sintomas. Os anti-histamínicos de segunda geração nas doses habituais são recomendados como tratamento de primeira linha. Entretanto, pacientes que são refratários às doses habituais podem necessitar do aumento da dose. Ainda assim, muitos apresentam sintomas de urticária. Nestes casos, recomenda-se adicionar outros medicamentos, como o montelucaste, ciclosporina e omalizumabe. Entre esses mencionados acima, o omalizumabe é o único licenciado para o tratamento da UCE. Neste artigo, revisamos as principais e atuais publicações sobre a urticária crônica espontânea.

**Descritores:** Mastócitos, angioedema, urticária, qualidade de vida.

## ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is the most common form of chronic urticaria (CU) and has major negative impact on the quality of life of patients and their families. The pathogenesis of CU is complex and not fully understood. However, there has been tremendous progress in the past decade with regard to the mechanism of activation of mast cells, which play a central role in the pathophysiology of this disease. In most cases, thorough clinical history and physical examination are considered sufficient to establish a diagnosis of CSU, unless the history suggests the need for further testing. In addition, physicians should be alert to potential differential diagnoses. A variety of tools and questionnaires are available to assist physicians in the diagnosis and monitoring of patients with CU. The main treatment objective is to control symptoms. Second generation antihistamines at standard doses are recommended as first-line treatment. However, refractory patients may require higher doses. Still, many patients will continue to experience symptoms of urticaria. In these cases, adding other medications, such as omalizumab, cyclosporine, or montelukast, is recommended. Among these, omalizumab is the only medication licensed for the treatment of CSU. In this article, we review the newest and most important publications on chronic spontaneous urticaria.

**Keywords:** Mast cells, angioedema, urticaria, quality of life.

- <sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.
- <sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, São Paulo, SP.
- <sup>3</sup> Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.
- <sup>4</sup> Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP. Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP.
- <sup>5</sup> Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP.
- <sup>6</sup> Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, UNIDERP, Campo Grande, MS.
- <sup>7</sup> Clínica Privada.
- <sup>8</sup> Hospital Padre Bento, Guarulhos, SP.
- <sup>9</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná, PUCPR, Curitiba, PR.
- <sup>10</sup> Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ.
- <sup>11</sup> Hospital São Zacharias, Rio de Janeiro, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

## Correspondência para:

Solange Oliveira Rodrigues Valle  
E-mail: solangervalle@gmail.com

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

Submetido em 31/10/2016,  
aceito em 24/11/2016.

## INTRODUÇÃO

A urticária tem sido descrita como uma entidade distinta desde Hipócrates. É uma enfermidade comum e heterogênea, sendo facilmente reconhecida pelos pacientes e médicos. Convencionalmente, a urticária pode ser dividida, quanto à sua duração, em duas formas: aguda e crônica. Esta divisão é arbitrária, porém de valor prático. A forma crônica é altamente complexa quando as manifestações clínicas, as causas e os tratamentos são considerados. Representa um desafio para o médico e para o paciente. No médico, causa frustração e distúrbio do seu bem estar intelectual pelas dificuldades na sua identificação etiológica e tratamento. No paciente, estas mesmas dificuldades podem repercutir ocasionando uma instabilidade emocional e, também, deterioração da qualidade de vida inerente ao quadro clínico da doença e seu tratamento<sup>1</sup>.

O presente artigo faz uma revisão direcionada da urticária crônica espontânea (UCE), que é o subtipo mais frequente da urticária crônica (UC).

## CONCEITO

A urticária crônica é caracterizada pela ocorrência de urticas e/ou angioedema por um período igual ou maior que 6 semanas<sup>2</sup>.

As urticas são pápulas e/ou placas que aparecem de forma súbita e se caracterizam pela coloração clara ou avermelhada, de tamanhos variados, quase sempre circundadas por um eritema reflexo, associadas a intenso prurido ou, algumas vezes, sensação de ardência. Essas lesões têm natureza transitória e a pele retoma seu aspecto normal geralmente dentro de 1 a 24 horas. O angioedema se apresenta como um edema localizado, bastante pronunciado, repentino, não uniforme, acompanhado ou não de eritema. O edema tem origem na derme profunda ou tecido subcutâneo/submucoso e pode estar associado a prurido ou dor local. Sua resolução se dá de forma mais lenta, podendo persistir por até 72 horas<sup>2,3</sup>. O angioedema acompanha as lesões de urticária em cerca de 40-50% dos casos.

## CLASSIFICAÇÃO

A UC pode ser classificada em dois tipos: UCE na qual a ocorrência dos sintomas se dá de forma espontânea, e urticária crônica induzida (UCIND), na qual é necessária a presença de um fator desencadeante específico para que surjam os sintomas. As UCIND incluem, além das urticárias físicas (dermografismo sintomático, urticária solar, urticária ao frio, ao calor, urticária por pressão tardia e angioedema vibratório), as urticárias de contato, a colinérgica e a aquagênica (Tabela 1)<sup>4-6</sup>. Alguns pacientes podem apresentar simultaneamente mais de um tipo de urticária ou sobreposição de subtipos de UCIND.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada de urticária crônica na população geral varia de 0,5% a 5%, e a incidência tem sido estimada em 1,4% ao ano<sup>7</sup>. Destes, mais de 60% apresentam UCE.

A ocorrência de UCE é menos comum na população pediátrica. Estudo realizado no Reino Unido revelou prevalência de 0,1-0,3% entre as crianças<sup>8</sup>. Indivíduos de todas as idades podem desenvolver UCE, no entanto, o pico de incidência ocorre entre 20 e 40 anos de idade. A prevalência de UCE é até duas vezes maior no sexo feminino.

A evolução natural da UC é imprevisível. Na UCE ocorre remissão espontânea com recidivas na maioria dos casos. Poucos estudos epidemiológicos avaliaram a duração dos sintomas. Gaig e cols. encontraram que em 70% dos casos os sintomas de UC persistiram por até 1 ano, enquanto em 11% dos casos a duração foi superior a 5 anos<sup>9</sup>. Em estudo prospectivo com 139 pacientes acompanhados por mais de 5 anos, a duração da urticária se correlacionou com a gravidade dos sintomas, com a presença de angioedema e com marcadores de autoimunidade positivos (teste cutâneo com soro autólogo e anticorpos antitireoide). Nesse estudo, 70% dos pacientes tiveram sintomas por mais de 1 ano, enquanto em 14% deles a duração foi maior que 5 anos<sup>10</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Em relação à patologia, a pápula da urticária é clinicamente caracterizada por um edema central devido ao aumento da permeabilidade local dos capilares cutâneos e vênulas pós-capilares. O eritema da pápula é devido à vasodilatação, causada pela ação direta da histamina nas vênulas pós-capilares e o eritema circundante é o resultado do reflexo axônico, sendo esta reação descrita por Lewis (tríplice reação de Lewis). As lesões costumam apresentar aumento de temperatura local por aumento do fluxo sanguíneo e o prurido é uma característica da urticária. O angioedema afeta a mucosa e a pele mais fina, com predileção por junção mucocutânea, incluindo pálpebras e lábios. O aumento da permeabilidade vascular é abrupto, maciço e localizado profundamente na derme, no tecido subcutâneo e na submucosa. O angioedema em geral é mais doloroso do que eritematoso e/ou pruriginoso<sup>11</sup>.

A fisiopatologia da UC ainda não é bem conhecida. O mastócito é a célula mais importante na fisiopatologia da urticária e de alguns tipos de angioedema. Esta célula está distribuída em todo tecido conjuntivo próximo a arteríolas e vênulas terminais. Uma vez ativada ela libera várias substâncias com atividades pró-inflamatórias e inflamatórias, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos entre outros.

**Tabela 1 -** Classificação dos subtipos de urticária crônica

Urticária crônica espontânea	Urticárias induzidas
Aparecimento espontâneo de urticas, angioedema ou ambos por período igual ou maior que 6 semanas devido a causas conhecidas ou não conhecidas.	Dermografismo Frio Pressão tardia Solar Calor Vibratória Colinérgica Contato Aquagênica

Vários fatores são relatados como “gatilhos”, que levariam a esta desgranulação inapropriada, porém estes mecanismos ainda precisam ser melhor elucidados, por exemplo, como explicar que alguns pacientes após exercício físico, contato com alguma forma de frio (gelo, vento, ar), exposição ao sol ou estresse logo em seguida apresentam urticária<sup>12</sup>.

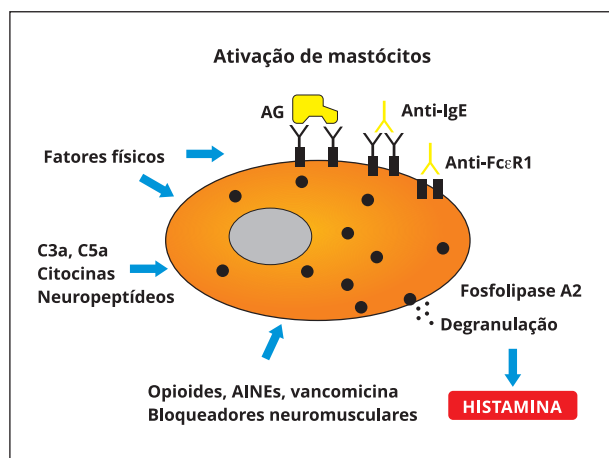
A fisiopatologia da urtica e de alguns tipos de angioedema decorre da desgranulação mastocitária, que pode ocorrer por mecanismos imunológicos e não imunológicos. Como exemplo de mecanismo imunológico, temos a fixação de IgE específica aos receptores de alta afinidade para IgE dos mastócitos (FcεRI) e posterior combinação com o antígeno (p. ex., antígeno proteico) levando à liberação de diversos mediadores farmacológicos com atividades inflamatórias, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas. Por outro lado vários medicamentos, como vancomicina,

polimixina B, opiáceos, contrastes (iodados, etc.) podem desgranular diretamente o mastócito sem a participação de mecanismos imunológicos, levando ao mesmo processo inflamatório.

Sabroe e Graves identificaram três grupos de pacientes com urticária crônica. No primeiro grupo, encontra-se anticorpo da classe IgG contra receptores FcεRI, ou contra a própria IgE (urticária autorreativa). Estes pacientes têm o teste do soro autólogo positivo. Em um segundo grupo sugerido pelos autores, haveria a presença de um fator liberador de histamina, que agiria direta e especificamente nos mastócitos sem a participação de basófilos circulantes. Um terceiro grupo de pacientes não teria nem IgG específica contra IgE ou seu receptor e não teria o fator liberador de histamina, sendo o mecanismo fisiopatológico desconhecido<sup>13</sup>.

O sistema Complemento pode ser ativado por três vias: a via clássica, que depende da formação de imunocomplexos circulantes, como na doença do soro; a via alternativa, que não depende da formação de imunocomplexos e, quando ativada, pode levar à desgranulação do mastócito; e a via da lectina, que também está relacionada com o sistema imune inato. Este sistema é constituído por proteínas plasmáticas que desempenham importantes funções no mecanismo de defesa do organismo ou inflamação, como lise celular e formação de fragmentos peptídicos que promovem a desgranulação de mastócitos e basófilos ocasionando vasodilatação, quimiotaxia, aderência celular e estimulação ou inibição da resposta imune. Esses fragmentos resultam da ativação da clivagem proteica, sendo que os derivados de C2 e C4 produzem intenso efeito inflamatório.

O infiltrado inflamatório tem papel importante na UCE, mas o mesmo não ocorre na urticária induzida

**Figura 1** Ativação de mastócitos

que tem pouco ou nenhum infiltrado perivascular. O infiltrado perivascular na derme da lesão cutânea da UCE contém principalmente linfócitos T. A presença de infiltrado perivascular neutrofílico sem vasculite é observado na minoria dos pacientes (15%) com urticária crônica. A histologia neutrofílica é frequentemente observada na rara síndrome de Schnitzler (urticária, artralgia, febre, dor óssea e paraproteinemia IgM kappa). Embora não seja uma característica predominante na UCE, os neutrófilos são encontrados nas pápulas recentes (< 4 horas de duração). O papel dos outros mediadores que não a histamina na geração de pápulas na UCE tem recebido pouca atenção. Há alguma evidência para os produtos do metabolismo do ácido araquidônico, leucotrienos, secretados pelos mastócitos humanos, são vasoativos na pele de seres humanos saudáveis e de pacientes com UC.

Evidências recentes em diferentes modelos murinos sugerem que os receptores H4 possam também estar envolvidos no prurido e, em modelos experimentais, os antagonistas do receptor H4 mostraram-se promissores para o alívio do prurido evocado pela histamina. Os neurônios C também expressam receptores seletivos para a protease triptase derivada dos mastócitos, que podem contribuir para o prurido intenso experimentado por muitos pacientes com mastocitose, em que os níveis de triptase no soro são elevados<sup>14</sup>.

### **Teoria autoimune**

A suspeita de que a urticária crônica (UC) poderia representar uma doença autoimune baseia-se nos seguintes fatos: (a) a presença de auto anticorpos tireoideanos em vários pacientes com UC; (b) a presença de anticorpos da classe IgG contra o receptor FcεRI ou contra IgE; (c) teste do autossoro e Basoteste positivos com o soro dos pacientes com UC; (d) associação com alguns subtipos de HLA em alguns pacientes, como DR4 e DQ8<sup>12</sup>.

Vários trabalhos da literatura mostram que esta teoria é convincente, porém sem evidências conclusivas de que a UC seria uma doença autoimune específica por si só, sendo que a UC não preenche todos os critérios clínicos laboratoriais necessários para ser considerada uma doença autoimune.

### **Sistema de coagulação**

A ativação da coagulação e fibrinólise ocorre nos pacientes com UCE tendo relação com a gravidade e atividade da doença. Farres e cols. demonstraram que a ativação do Fator VII da coagulação, um fator da via extrínseca, é significativamente reduzida após terapêutica específica, confirmando a relação desta via extrínseca de coagulação na fisiopatologia da

UCE. Porém, novos estudos controlados precisam ser realizados para confirmar esta teoria, para que eventualmente uma terapia com anticoagulante seja possível na UCE refratária.

Os níveis plasmáticos de D-dímero e FVIIa estão significativamente aumentados nos pacientes com UCE, principalmente naqueles refratários ao tratamento convencional. A degradação da fibrina (fibrinólise) leva ao aumento do D-dímero que é o produto final deste mecanismo. Atualmente o D-dímero é considerado como um marcador da UCE de difícil controle (refratária)<sup>15</sup>.

### **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da UCE é essencialmente clínico. A anamnese minuciosa e o exame físico detalhado são importantes para descartar outros quadros urticariformes, encontrar um eventual agente desencadeante e avaliar participação de fatores agravantes.

A investigação laboratorial recomendada de rotina é feita com o hemograma, VHS e proteína C-reativa. Outros exames devem ser solicitados apenas se a anamnese, exame físico, ou os exames de rotina indicarem<sup>2</sup>.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Apesar da vasta gama de doenças dermatológicas que cursam com lesões urticariformes, a natureza efêmera, não descamativa, bem como a ausência de sintomas sistêmicos, a diferem de quase todas as demais doenças.

Algumas doenças cutâneas podem simular UCE. Entre as mais frequentes, temos as doenças relacionadas a seguir.

#### **Vasculite urticariforme**

É um dos principais diagnósticos diferenciais da UCE. As lesões permanecem por mais de 24 horas com sensação de queimação e menos frequentemente de prurido. Hiperpigmentação residual é frequente. A biópsia de uma lesão recente é necessária para o diagnóstico.

#### **Urticárias induzidas**

Nas UCIND por estímulo físico como frio, pressão, calor, sol, dermatografismo, vibração; de contato; nas decorrentes de aumento da temperatura corporal como a colinérgica e mais raramente naquelas de contato com a água (aquagênica), a lesão surge no local que recebeu o estímulo específico. É comum a associação da UCE com urticárias induzidas. Testes de provocação específicos facilitam o diagnóstico das urticárias induzidas.

### **Dermatite urticariforme**

Caracteriza-se por presença de pápulas eritematosas e placas urticariformes, muitas vezes eczematosas, extremamente pruriginosas com distribuição habitualmente simétrica, de longa duração e com predileção para área do tronco. Mais frequente em pacientes idosos.

### **Urticária pigmentosa (mastocitose)**

Há lesão urticariforme sobre as máculas e pápulas. Podem ser induzidas pela fricção, persistindo hiperpigmentação cutânea como seqüela.

### **Erupção exantematosa por drogas**

Caracterizada por exantema máculo-papular pruriginoso com distribuição simétrica e predomínio na região do tronco, com duração maior que 24 horas. A história clínica é a chave para o diagnóstico.

### **Placas e pápulas urticariformes pruriginosas da gravidez**

Há pequenas pápulas urticariformes que coalescem formando placas principalmente na área do tronco, com distribuição simétrica, extremamente pruriginosas, surgindo no 3º trimestre da gestação ou pós parto.

## **FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA URTICÁRIA**

A avaliação diária da intensidade da urticária é útil tanto para o paciente quanto para o médico, permitindo um parâmetro mais exato da doença. Zuberbiert propôs o *Urticaria Activity Score* (UAS), o qual tem sido utilizado em ensaios clínicos e nos consultórios médicos para monitorizar a evolução da doença e a eficácia do tratamento. O escore avalia o número de lesões e a intensidade do prurido. A soma da pontuação obtida pela avaliação das lesões e do prurido varia de 0 a 6. O escore 0 corresponde à doença controlada, enquanto 6 corresponde à doença de grande intensidade<sup>16</sup>. Posteriormente foi introduzido o UAS 7, que é realizado pelo próprio paciente sete dias antes da consulta. O resultado corresponde ao somatório dos sete dias e o escore varia de zero a 42. O UAS 7 permite categorizar a intensidade da doença: sem sintomas (0); bem controlada (1-6); leve (7-15); moderada (16-27) e grave (28-42). Embora o UAS 7 tenha se mostrado uma ferramenta útil e se tornado o padrão-ouro para a medida da atividade da doença em pacientes com urticária crônica espontânea, este apresenta algumas limitações (Anexo 1).

O escore funciona apenas como um instrumento de avaliação prospectiva e, portanto, não pode ser utilizado em uma primeira consulta. A sua avaliação torna-se um

problema caso o paciente não se recorde de preenchê-lo diariamente. O UAS não contempla a presença de angioedema. Além disso, este instrumento não foi planejado para avaliar o controle da doença<sup>17</sup>.

Devido a estas limitações, Weller e cols. decidiram por desenvolver uma ferramenta nova, curta e simples com o objetivo de quantificar o controle da doença em todos os pacientes com todos os tipos de urticária crônica e auxiliar nas decisões terapêuticas. O instrumento foi denominado *Urticaria Control Test* (UCT)<sup>17</sup>.

O UCT possui duas versões de acordo com o estudo de desenvolvimento e validação original: uma versão curta, com quatro perguntas, e uma versão longa, com oito perguntas. Os pesquisadores observaram que a versão longa se correlacionou muito bem com a versão curta, sem alterar a performance do UCT. O questionário final de 4 itens é autopreenchível, de fácil compreensão e apresenta boa confiabilidade<sup>17</sup>.

O questionário refere-se às quatro últimas semanas e possui 5 opções de respostas que vão de: 0- Bastante; 1- Muito; 2- Mais ou menos; 3- Pouco; 4- Nada. O escore total na versão curta varia de no mínimo 0 (zero) e no máximo 16 (dezesseis), definindo, respectivamente, pior e melhor controle da enfermidade<sup>17</sup>(Anexo 2).

## **QUALIDADE DE VIDA**

A urticária crônica frequentemente produz grave impacto na qualidade de vida (QV). O paciente apresenta instabilidade emocional e a natureza pública dos sintomas pode ser estressante. Nas suas formas graves, a urticária pode ser incapacitante por causar transtornos nas atividades diárias, principalmente no sono, que tem um profundo impacto negativo na QV relacionada à saúde destes pacientes<sup>1</sup>.

Deste modo é importante avaliarmos a QV dos nossos pacientes. O questionário de QV na UC foi traduzido e validado para o português do Brasil, segundo os critérios originalmente utilizados por Baiardini e cols.<sup>18,19</sup>. A versão validada em português brasileiro é aplicada utilizando escala de pontuação de 1 a 5, sendo: 1- Nada; 2- Pouco; 3- Mais ou menos; 4- Muito; 5- MUITÍSSIMO. O escore total varia de 23 a 115, com pontuação total máxima 115, quando todos os itens receberem pontuação 5, e a mínima 23, quando todos os itens receberem pontuação 1. O escore total pode ser convertido em escala de 0 a 100, principalmente quando utilizado em pesquisa clínica. O questionário é autoaplicável, facilmente compreendido e respondido em média em 5 minutos (Anexo 3).

No caso do paciente apresentar angioedema deve-se aplicar o escore de atividade de angioedema (Anexo 4) e o questionário de qualidade de vida para o angioedema AE-QoL (Anexo 5).



## TRATAMENTO

O tratamento da UCE objetiva o controle dos sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente. Tem sido sugerida uma dupla abordagem: a primeira representa a tentativa de identificar e eliminar possíveis fatores desencadeantes, e a segunda representada pelo tratamento farmacológico<sup>20</sup>. O controle da UCE não é fácil em função da dificuldade da identificação da etiologia da doença e pela fraca resposta terapêutica em grande parte dos pacientes.

A histamina é um mediador inflamatório potente<sup>21</sup>, pertence à classe das aminas biogênicas de baixo peso molecular e é sintetizada a partir do aminoácido histidina por ação da L-histidina descarboxilase. Sua ação é exercida em quatro tipos de receptores: HR1, HR2, HR3 e HR4<sup>21,22</sup>. Estes pertencem à família de receptores acoplados à proteína G, responsável pela transdução<sup>23,24</sup>. Desempenha papel central nas urticárias agudas e crônicas, embora outros mediadores de mastócitos, tais como leucotrienos e fatores ativadores de plaqueta (PAF), estejam também envolvidos na deflagração dos sintomas<sup>25</sup>.

Os receptores de histamina ligados à proteína G apresentam um estado constitutivo ativo e outro inativo. A histamina liberada, por exemplo, em uma reação alérgica imediata, funciona como um agonista com afinidade preferencial para o estado ativo, estabilizando o receptor para essa conformação. Por outro lado, os anti-histamínicos são agonistas inversos, pois ao se ligarem ao receptor, promovem sua estabilidade na forma inativa<sup>21,22</sup>. Após estabilizarem o receptor nessa conformação, causam desvio no equilíbrio do receptor para o estado inativo, independente da ocupação do receptor pelo agonista, ou seja, mesmo que a histamina continue sendo liberada<sup>24</sup>.

Os anti-histamínicos H1 são os medicamentos mais utilizados no tratamento da UC. São responsáveis pela redução na duração da crise, no tamanho das placas de urticária, do eritema, e principalmente do prurido.

Os anti-histamínicos H1 de segunda geração, embora não sejam livres de efeitos adversos, apresentam menos efeitos anticolinérgicos e sedantes por não atravessarem a barreira hematoencefálica<sup>26,27</sup>. Apresentam potência elevada e maior meia-vida, podendo ser administrados uma ou duas vezes ao dia<sup>27</sup>. Além disso, têm demonstrado maior perfil de segurança com mínimos efeitos adversos<sup>27,28</sup>. Os anti-histamínicos H1 de primeira geração são eficazes, ainda muito utilizados na prática clínica diária, por serem medicamentos antigos, transmitirem ideia de segurança e promoverem sedação nos pacientes que não conseguem dormir devido ao prurido. Seu uso vem sendo questionado em função da presença de inúmeros efeitos adversos envolvidos com esta classe de medicamentos, incluindo

do sonolência, alterações das funções cognitivas e de memória, cansaço, boca seca, retenção urinária, taquicardia, entre outros<sup>2,22</sup>.

A classificação funcional e química dos anti-histamínicos H1 está representada na Tabela 2<sup>22,29</sup>.

Os anti-histamínicos H1 não sedantes ou de segunda geração, são em geral, bem tolerados e têm sido recomendados como o tratamento de primeira linha para o controle dos sintomas da UCE<sup>7,20</sup>. Esta classe de anti-histamínicos é mais indicada em função do seu maior perfil de segurança em relação aos anti-histamínicos H1 de primeira geração<sup>2</sup>. Entretanto, alguns pacientes não respondem ao tratamento. Um levantamento bibliográfico que objetivou verificar, entre outros fatores, a resposta aos anti-histamínicos H1 de segunda geração nos pacientes com urticária crônica, concluiu que cerca de 50% destes com UCE não apresentam controle dos sintomas com as doses licenciadas de tais medicamentos<sup>20</sup>. Vários autores sugerem, que nestes casos refratários ao tratamento, seja aumentada a dose do anti-histamínico em até quatro vezes o valor licenciado antes de haver troca da medicação ou associação com outras drogas, inclusive com classes diferentes de anti-histamínicos<sup>2,21,22</sup>. Ainda assim, até um terço dos pacientes permanecem sintomáticos, sem controle adequado dos sintomas<sup>2,20,30</sup>. Clinicamente, os pacientes com UCE podem ser divididos em três grupos: o primeiro grupo inclui os pacientes que respondem às doses habituais dos anti-histamínicos H1; o segundo grupo inclui os que não respondem às doses habituais dos anti-histamínicos H1, mas respondem a doses aumentadas; e o terceiro grupo inclui aqueles que não respondem aos anti-histamínicos H1 independente da dose, justificando nestes casos a utilização de outras medidas terapêuticas<sup>20</sup>.

Embora os estudos sejam concordantes em demonstrar a eficácia do aumento das doses dos anti-histamínicos H1 de segunda geração com alto nível de evidência e com ótimo perfil de segurança em pacientes com UCE, tais medicamentos não são licenciados oficialmente para tal aumento. Bilastina, desloratadina, levocetirizina e rupatadina em doses quadruplicadas, são os mais citados na literatura<sup>2</sup>.

Em relação à urticária crônica espontânea na criança, são poucas as abordagens específicas. Um estudo recente tailandês concluiu que 19% dos pacientes pediátricos têm remissão espontânea da urticária crônica em menos de um ano, mas 50% dos pacientes pediátricos têm persistência do quadro por mais de um ano com média de duração de 16 meses<sup>31</sup>. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração também são o tratamento de escolha, sendo a cetirizina, levocetirizina e fexofenadina os mais indicados. Há relatos de aumento da dose em até quatro vezes do valor aprovado em bula<sup>31</sup>, entretanto,

**Tabela 2 -** Classificação química e funcional dos anti-histamínicos H1

Classificação química	Classificação funcional	
	Primeira geração	Segunda geração
Alquilaminas	Clorfeniramina, Bromofeniramina, Feniramina, Tripolidina	Acrivastina
Piperazinas	Hidroxizina, Buclizina, Meclizina, Ciclizina	Cetirizina, Levocetirizina
Piperidinas	Ciproheptadina, Cetotifeno, Azatidina	Astemizol <sup>a</sup> , Terfenadina <sup>a</sup> , Loratadina, Fexofenadina, Desloratadina, Rupatadina, Ebastina, Levocabastina <sup>b</sup> , Olopatadina <sup>b</sup> , Alcaftadina <sup>b</sup> , Mizolastina, Bilastina
Etanolaminas	Clemastina, Difenidramina, Doxilamina, Carbinoxamina, Dimenidrato	-
Etilenodiaminas	Antazolina, Pirilamina, Tripelenamina	-
Fenotiazinas	Prometazina, Metildiazina	-
Outros	Doxepina <sup>c</sup>	Azelastina <sup>b</sup> , Emedastina <sup>b</sup> , Epinastina

Adaptado de Pastorino AC<sup>22</sup> e Simons FER<sup>29</sup>.

<sup>a</sup> Anti-histamínicos retirados do mercado pelo risco de efeitos cardiotoxicos.

<sup>b</sup> Anti-histamínicos utilizados para uso tópico nasal ou oftálmico.

<sup>c</sup> Classificado como antidepressivo tricíclico; apresenta efeitos anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2.

não há consenso na literatura em relação ao aumento da dose dos anti-histamínicos na faixa etária pediátrica, e qual dose exatamente seria a mais segura, devendo os mesmos serem usados com cautela.

Os anti-histamínicos com ação anti-H2 não são recomendados para o tratamento da UCE<sup>2</sup>.

### CORTICOSTEROIDES

Os glicocorticoides exercem suas ações anti-inflamatórias e imunossupressoras na urticária, reduzindo o número e a resposta imune dos linfócitos, com predomínio na imunidade humoral. Assim, suprimem e/ou bloqueiam<sup>32</sup>:

- ácido araquidônico e seus metabólitos (prostaglandinas e leucotrienos) por inibição da fosfolipase A2;
- moléculas de adesão cruciais para a localização e diapedese dos leucócitos;
- citocinas ativadoras da inflamação (IL1, IL2, IL3, IL6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, interferon  $\gamma$ );
- proliferação de fibroblastos;
- histamina dependente de IgE.

Vários consensos não recomendam o uso prolongado do corticosteroide sistêmico no seu algoritmo de tratamento para urticária crônica, pelo entendimento de que os riscos, na maioria das vezes, superam os benefícios<sup>25,33</sup>.

Em determinadas situações, como exacerbações não responsivas aos anti-histamínicos H1 de segunda geração, um curso rápido de corticosteroide pode, entretanto, ser necessário<sup>2,34</sup>. Tem sido recomendado ciclos de 3 a 10 dias de prednisona ou prednisolona, 1 mg/kg/dia não ultrapassando a dose de 60 mg/dia<sup>35</sup>.

### ANTILEUCOTRIENOS

Os leucotrienos cisteínicos (CysLTs) são produzidos predominantemente por células do sistema imune inato, especialmente os basófilos, eosinófilos, mastócitos e monócitos/macrófagos. Além da atividade como broncoconstritores, os CysLTs também exercem função pró-inflamatória, consequente às suas interações com receptores em linfócitos Th2, bem como em células estruturais, e, em menor extensão, em neutrófilos e células T CD8+. O reconhecimento do envolvimento

de CysLTs na imunopatogênese de vários tipos de doenças inflamatórias agudas e crônicas levou ao desenvolvimento de antagonistas seletivos do receptor de cysLT-1 (cysLTR1), especificamente montelukaste, pranlucaste, e zafirlucaste. Estes agentes também têm sido referidos como possuindo atividades anti-inflamatórias secundárias, distintas do antagonismo de cysLTR1, que parecem ser particularmente eficazes no acesso aos neutrófilos e monócitos/macrófagos, além de mecanismos subjacentes que incluem a interferência com nucleotidofosfodiesterases cíclicas, 5-lipoxigenase, e o fator pró-inflamatório de transcrição, fator nuclear kappa B<sup>36</sup>.

A possibilidade da participação de outros mediadores, além da histamina na patogênese da UC, como os leucotrienos, justifica o uso de antileucotrienos, como demonstrado em pacientes com UC devida a aditivos alimentares e com desencadeamento positivo ao ácido acetilsalicílico<sup>37</sup>.

Em estudo com um grupo de 22 pacientes com urticária crônica, o escore de sintomas não mostrou diferença significativa entre montelukaste e placebo; apenas em um subgrupo de 5 pacientes com urticária resistente a anti-histamínicos, a adição de montelukaste mostrou uma redução nos sintomas<sup>38</sup>.

Recente revisão sistemática observou que a associação de antileucotrieno, montelukaste 10 mg, em pacientes adultos já em uso de anti-histamínicos, resultou em uma queda nos escores de sintomas<sup>39</sup>. Devido ao fato de uma proporção, estimada em 25% a 30%, dos pacientes com UC não responder ao tratamento de primeira linha com anti-histamínicos, a associação de antileucotrieno pode ser benéfica neste grupo de pacientes. O antileucotrieno isolado não demonstra superioridade ao placebo ou à terapia com anti-histamínicos, e seu uso como monoterapia não está indicado. Os efeitos colaterais e tolerabilidade neste grupo de drogas são aceitáveis<sup>40</sup>.

## CICLOSPORINA

A ciclosporina é um peptídeo lipofílico que faz parte da família dos inibidores da calcineurina. Foi inicialmente usada para profilaxia de rejeição de transplante de órgãos sólidos, e posteriormente para tratamento de artrite reumatóide e psoríase grave. Tem diversas outras indicações, como dermatite atópica grave, doença de Behçet e urticária crônica. A ciclosporina é uma pró-droga, pois fica inativa até se ligar ao seu receptor citoplasmático (ciclofilina). O complexo ciclosporina-ciclofilina inibe competitivamente a atividade da fosfatase calcineurina na ligação à calmodulina, responsável pela desfosforilação do fator nuclear de linfócitos T ativado citosólico (FnATc). Fisiologicamente, a desfosforilação

do FnATc permite sua translocação do citoplasma para o núcleo, que em conjunto com o FnAT, ativa as células T, propiciando a produção de citocinas, como IL-2, IL-4, IL-5 e IFN $\gamma$ . Ao bloquear a defosforilação do FnATc, a ciclosporina impede sua entrada no núcleo e conseqüentemente interrompe a produção e secreção das citocinas nos linfócitos T<sup>41</sup>.

Desta forma, as células T são particularmente sensíveis aos efeitos inibitórios da ciclosporina. Por outro lado, outras células são afetadas pelas ações da ciclosporina. Alguns estudos demonstraram que a inibição da calcineurina influencia diretamente a proliferação de queratinócitos. A ciclosporina inibe a liberação de citocinas, a ativação de linfócitos, a liberação de mediadores de mastócitos, a proliferação e a secreção de citocinas por queratinócitos, exercendo importante efeito anti-inflamatório. Em contraste com outras drogas imunossupressoras com ação citotóxica, a ciclosporina não suprime a medula óssea e não apresenta risco conhecido de teratogenicidade em humanos<sup>41</sup>.

A ciclosporina é considerada droga de terceira linha, indicada nos casos em que não há controle com doses elevadas dos anti-histamínicos não clássicos<sup>42-45</sup>.

É recomendada a dose de ciclosporina de 3 a 5 mg/kg/dia até o controle sintomático, quando deve ser iniciada a redução gradativa da dose até a retirada. Antes do início da terapêutica, recomendam-se os seguintes exames: hemograma, função hepática e renal, incluindo depuração de creatinina, ácido úrico, magnésio, eletrólitos, lipidograma, parasitológico de fezes, urina I, sorologia para hepatites B e C, anti-HIV, teste de gravidez para mulheres em idade fértil, PPD ou quantiferon-TB, Rx tórax e outros exames em casos individualizados. Os níveis de pressão arterial sistêmica devem ser monitorados. Quanto às interações medicamentosas, é importante considerar o uso de drogas que interferem na enzima P450 que podem tanto aumentar (diltiazem, verapamil, macrolídeos, fluoroquinolona, amiodarona, antifúngicos, cimetidina, fluoxetina), quanto reduzir (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, griseofulvina) os níveis de ciclosporina no plasma. O corticosteroide, por sua vez, gera aumento nos níveis de ciclosporina, assim como a furosemida e diuréticos tiazídicos. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas<sup>47-49</sup>.

A ciclosporina apresenta algumas contraindicações absolutas, como hipertensão arterial de difícil controle, disfunção renal, linfoma de células T; e outras relativas, como hipertensão arterial controlada, gravidez (categoria C) e/ou lactação, infecção ativa, uso concomitante de outros imunossupressores, enxaqueca e gota. Pacientes sob risco de eventos adversos são: idosos, obesos, diabéticos, hipertensos e usuários de álcool<sup>41</sup>.

Recomenda-se não ultrapassar 8 a 12 meses de uso ininterrupto, mas há situações em que se deve conti-



nuar. Faz-se o acompanhamento do tratamento pela aferição da pressão arterial a cada consulta, dosagem quinzenal da creatinina no primeiro mês, além de hemograma, dosagem de escórias nitrogenadas, elementos anormais e sedimentos urinários, eletrólitos, hepatograma, magnésio, ácido úrico e lipidograma mensais. Caso ocorra aumento da pressão arterial (diastólica > 90 mmHg ou sistólica > 140 mmHg), deve-se repetir após duas semanas a aferição. Se a pressão arterial persistir elevada, será necessário reduzir a dose em 25% a 50% e avaliar a introdução de anti-hipertensivo. Em relação aos níveis de creatinina, caso haja elevação maior que 30% do valor basal, será preciso repetir o exame após duas semanas. Se os valores se mantiverem elevados, a dose deverá ser reduzida em 1 mg/kg. Após um mês com a dose reduzida, a creatinina deverá ser reavaliada: se tiver retornado aos valores normais, continuar a terapia com ciclosporina; caso o aumento tenha se perpetuado, suspender o tratamento<sup>47-49</sup>.

Os principais possíveis eventos adversos são hipertensão arterial e nefrotoxicidade. Entre os fatores de risco para o dano renal estão: dose diária maior que 5 mg/kg, creatinina maior que 30% da basal, elevação da pressão arterial e idade avançada. O cardiologista e o nefrologista devem participar do tratamento<sup>41</sup>.

## OMALIZUMABE

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE desenvolvido inicialmente para o tratamento da asma alérgica de difícil controle, que posteriormente mostrou-se útil também para o tratamento da urticária crônica autoimune<sup>50</sup>. Estudos de prova de conceito, ensaios clínicos randomizados placebo-controlados, com alta qualidade de evidência, confirmaram a eficácia do omalizumabe no tratamento da urticária<sup>51-54</sup>.

Ensaios clínicos de fase II e III demonstraram a eficácia do omalizumabe em relação ao placebo em indivíduos que não respondiam a doses licenciadas de anti-histamínicos. Estes estudos também permitiram observar a eficácia com diferentes doses do medicamento, que variaram de 75 mg a 600 mg. Curiosamente, a melhor resposta ocorreu com a dose de 300 mg, que passou a ser definida como a melhor dose terapêutica<sup>53,55,56</sup>.

Uma vez definida a dose terapêutica ideal, o omalizumabe 300 mg foi comparado ao placebo para o tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos em altas doses. A resposta ao tratamento através do UAS 7 foi avaliada em 12 e 24 semanas, com significativa melhora clínica no grupo tratado com omalizumabe em relação ao placebo<sup>51</sup>. Finalmente, estudos não controlados de “vida real”, onde pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos são tratados com omalizumabe em doses que variam de acordo

com a disponibilidade, mostram resposta em mais de 80% dos casos, com remissão completa em 43% a 81% dos casos<sup>57-60</sup>.

Nos ensaios clínicos, o perfil de segurança foi semelhante ao placebo, não havendo diferença em relação à incidência de eventos adversos em geral. Dor de cabeça, artralgia e reação no local da injeção foram os sintomas significativamente mais prevalentes nos pacientes tratados com omalizumabe<sup>52,53,55</sup>. Nos estudos de vida real, não há relatos de eventos adversos graves<sup>57-60</sup>.

O mecanismo de ação do omalizumabe na UCE está relacionado diretamente à fisiopatologia da doença, onde autoanticorpos do tipo IgG contra a IgE e/ou contra receptores de alta afinidade para IgE ativam os mastócitos, levando à liberação de mediadores e desencadeando os sintomas. Da mesma forma, a ativação dos mastócitos pode ocorrer pela ligação de anticorpos IgE contra autoantígenos na sua superfície. Assim, o omalizumabe atua bloqueando estas diferentes vias de ativação dos mastócitos, diminuindo a liberação de histamina e mediadores e, conseqüentemente, reduzindo os sintomas da urticária<sup>61</sup>.

Atualmente, os diferentes consensos para o diagnóstico e tratamento das urticárias recomendam o omalizumabe em seus algoritmos de tratamento como terceira ou quarta etapas de tratamento, juntamente com a ciclosporina, quando não há resposta ao uso de anti-histamínicos em doses elevadas. É importante ressaltar que as melhores evidências se referem ao omalizumabe no tratamento da UCE, embora a maior parte dos consensos apresente um algoritmo de tratamento que não exclui as urticárias induzidas<sup>2,7,62,63</sup>.

No Brasil, o omalizumabe está indicado na dose de 300 mg a cada 4 semanas para o tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos em doses elevadas<sup>64</sup>. O tratamento pode ser mantido por períodos prolongados, não havendo comprometimento da eficácia ou da segurança<sup>65,66</sup>. Não é necessário nenhum exame laboratorial para o início do tratamento, nem mesmo a dosagem de IgE total, uma vez que a dose para a urticária é fixa, diferente do que observamos no tratamento da asma. Parasitoses não são contra-indicação para o seu uso, mas recomenda-se tratar os indivíduos infectados. Anafilaxia relacionada ao tratamento com omalizumabe foi raramente observada em pacientes com asma (0,2%), mas não com urticária. De qualquer forma é recomendada a observação do paciente após a primeira aplicação por duas horas e nas subsequentes por no mínimo 30 minutos, período durante o qual o risco de anafilaxia é maior<sup>64</sup>.

## CONCLUSÃO

A UCE é o subtipo mais frequente da UC. A ativação dos mastócitos desempenha papel central na

fisiopatologia da doença. Pode estar associada com autoanticorpos circulantes, no entanto, não se identifica uma causa em aproximadamente 50% dos pacientes. O diagnóstico se baseia na história clínica e exames laboratoriais direcionados. O avanço na compreensão da fisiopatologia da UC auxiliou para desenvolver e/ou

melhorar o manejo da doença. O anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) foi um grande avanço no tratamento. No entanto, uma compreensão mais ampla da doença com estudo de biomarcadores, associados ao atendimento personalizado com olhar psicossomático serão de grande valor no manejo do paciente.

## Anexo 1

### ESCORE DE ATIVIDADE DA URTICÁRIA - URTICARIA ACTIVITY SCORE 7 UAS 7

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Caro paciente,

O preenchimento desta escala irá nos ajudar a entender melhor a sua urticária. Comece uma semana antes da próxima consulta neste ambulatório, sendo que o sétimo (último) dia é o dia da consulta. Por favor, preencha uma vez por dia tendo sempre como referência as suas queixas nas últimas 24 horas. Em cada dia, marque um X na melhor resposta para o número de lesões e outro X para a intensidade da coceira. Não se esqueça de responder tudo!

Dia	Número de urticas (lesões de urticária) que apareceram na pele nas últimas 24 horas				Prurido (coceira) nas últimas 24 horas			
	Nenhuma	Menos de 20 lesões	De 20 a 50 lesões	Mais de 50 lesões	Nenhum	Leve, presente mas não incomoda nem atrapalha	Moderado, incomoda mas não interfere nas atividades diárias e sono	Grave, incomoda e interfere nas atividades diárias e sono
1	___/___/___							
2	___/___/___							
3	___/___/___							
4	___/___/___							
5	___/___/___							
6	___/___/___							
7	___/___/___							

#### Orientações para o preenchimento e pontuação do UAS 7

- **Objetivo:** avaliar a gravidade da urticária crônica espontânea. Utilizado para verificar a atividade da doença e resposta ao tratamento.
- **Método:** diário realizado pelo próprio paciente durante 7 dias anteriores à consulta médica que avalia os seguintes sintomas: número de lesões e intensidade do prurido, conforme quadro abaixo:

Pontuação	Número de lesões	Prurido
0	Nenhuma	Nenhuma
1	Leve (< 20 lesões/24 horas)	Leve (presente, mas não incomoda nem atrapalha)
2	Moderada (20-50 lesões /24 horas)	Moderada (incomoda, mas não interfere nas atividades diárias e sono)
3	Grave (> 50 lesões/24 horas)	Intenso (incomoda e interfere nas atividades diárias e sono)

#### - Interpretação do UAS 7:

- UAS 7 0:** UCE totalmente controlada, paciente livre de prurido e pápulas.
- UAS7 1-6:** UCE bem controlada.
- UAS7 7-15:** UCE leve.
- UAS7 16-27:** UCE moderada.
- UAS7 28-42:** UCE grave.

**Anexo 2**

**TESTE DE CONTROLE DA URTICÁRIA - URTICARIA CONTROL TEST UCT**  
(VERSÃO CURTA)

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Instruções:** Você sofre de urticária. Com as seguintes perguntas nós gostaríamos de avaliar o estado atual da sua doença. Por favor, leia atentamente cada pergunta e escolha, entre as cinco respostas existentes, aquela que mais se aproxima do seu caso. Por favor, não demore a pensar na resposta e lembre-se de responder a todas as perguntas e escolher apenas uma resposta para cada pergunta.

- 
1. Quanto você sofreu com os **sintomas físicos da urticária (coceira, empolgação e/ou inchaço)** nas últimas 4 semanas?  
( ) bastante ( ) muito ( ) mais ou menos ( ) pouco ( ) nada
  2. Quanto a sua **qualidade de vida** foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas?  
( ) bastante ( ) muito ( ) mais ou menos ( ) pouco ( ) nada
  3. Com que frequência o **seu tratamento** para urticária **não foi suficiente** para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas?  
( ) bastante ( ) muito ( ) mais ou menos ( ) pouco ( ) nada
  4. **De maneira geral**, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?  
( ) bastante ( ) muito ( ) mais ou menos ( ) pouco ( ) nada

O questionário refere-se às quatro últimas semanas e possui 5 opções de respostas que vão de: 0 - Bastante, 1 - Muito, 2 - Mais ou menos, 3 - Pouco, 4 - Nada. O escore total na versão curta varia de no mínimo 0 (zero), e no máximo 16 (dezesseis), definindo, respectivamente, pior e melhor controle da enfermidade.

Não há uma versão validada do UCT para a língua portuguesa falada no Brasil. Por este motivo, a adaptação transcultural do UCT, um instrumento válido e confiável, é a melhor opção e está sendo realizada pelo grupo da UFRJ.

**Anexo 3**

**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA NA URTICÁRIA CRÔNICA – CUQ2oL**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

O objetivo deste questionário é medir o quanto a URTICÁRIA afetou a sua vida, NO DECORRER DOS ÚLTIMOS 15 DIAS. Cada pergunta tem 5 opções de respostas: NADA, POUCO, MAIS OU MENOS, MUITO OU MUITÍSSIMO. Marque com um "X" UMA RESPOSTA para cada pergunta. Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigado!

**Quanto você se sentiu incomodado(a), nos últimos 15 dias, com os seguintes sintomas?**

1. Coceira:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
2. Placas avermelhadas:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
3. Olhos inchados:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
4. Lábios inchados:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO

*Continua*

**Você pode nos dizer quanto a urticária lhe atrapalhou, nos últimos 15 dias, nos seguintes momentos do seu dia a dia ?**

5. Trabalho:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
6. Atividade física:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
7. Sono:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
8. Lazer:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
9. Relacionamentos sociais (com parceiro[a], amigos e parentes):  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
10. Alimentação:  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO

**Através das seguintes perguntas gostaríamos de aprofundar as dificuldades e os problemas que podem estar ligados à urticária (referentes aos últimos 15 dias).**

11. Você tem dificuldade para dormir?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
12. Você acorda durante a noite?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
13. Durante o dia você se sente cansado(a) porque não dorme bem, à noite?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
14. Você tem dificuldade para se concentrar?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
15. Você se sente nervoso(a)?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
16. Você se sente pra baixo?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
17. Você se sente limitado(a) na escolha da sua comida?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
18. Você fica com vergonha das lesões da urticária que aparecem no seu corpo?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
19. Você fica com vergonha de frequentar lugares públicos?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
20. É um problema para você usar determinados cosméticos (perfumes, cremes, loções, sabonetes e maquiagens) ?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
21. Você se sente limitado(a) na escolha das suas roupas ?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
22. Suas atividades esportivas são limitadas por causa da urticária?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO
23. Você fica incomodado(a) com os efeitos colaterais causados pelos remédios usados no tratamento da urticária?  
 Nada    Pouco    Mais ou menos    Muito    MUITÍSSIMO

**Orientações para o preenchimento e pontuação – CUQ2oL**

- **Objetivo:** avaliar o impacto da urticária crônica na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

**- Método:**

- Na primeira consulta médica em serviço de alergia/dermatologia, após ser realizado o diagnóstico de urticária crônica, o paciente deve ser apresentado ao questionário. Deve ser enfatizado que o paciente deve avaliar apenas o quanto a urticária interferiu na sua vida nos últimos 15 DIAS, e que o questionário é para avaliar apenas a URTICÁRIA. O paciente não deve levar em conta outros aspectos da vida e doenças que possam interferir na sua qualidade de vida;

- O paciente durante a consulta médica preenche o questionário composto por 23 perguntas;

- O profissional de saúde pode auxiliar na compreensão do questionário, porém sem interferir nas respostas.

*Continua*

**- Pontuação:**

O CUQ2oL apresenta 23 perguntas. Cada pergunta possui cinco opções de resposta, com a seguinte pontuação:

1: Nada, 2: Pouco, 3: Mais ou menos, 4: Muito, 5: MUITÍSSIMO.

O escore total mínimo do questionário é 23, e o máximo é 115.

**23 = excelente qualidade de vida, 115 = pior qualidade de vida.**

O questionário em Português brasileiro compreende três dimensões:

I. Sono/estado mental/alimentação: itens 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.

II. Prurido/impacto nas atividades: itens 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 22.

III. Edema/limitações/aparência: itens 3, 4, 18, 19, 20, 21, 23.

Não existe ainda um ponto de corte para definir prejuízo significativo da QV em pacientes com UC, mas o questionário CU-Q2oL pode ser útil para: avaliar a evolução e/ou resposta ao tratamento em um mesmo paciente ao longo do tempo; caracterizar grupos de pacientes de um mesmo Serviço ou comparar grupos de pacientes de Serviços diferentes; selecionar perfil de pacientes para um determinado estudo, de acordo com o comprometimento da QV pela UC.

**Anexo 4****ESCORE DE ATIVIDADE DE ANGIOEDEMA – ANGIOEDEMA ACTIVITY SCORE AAS**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Semana 1**

Por favor, preencha o questionário, uma vez ao dia, sobre os seus sintomas.

O Sr.(a) deve se referir cada vez às últimas 24 horas. Por favor, responda a todas as perguntas da forma mais completa possível.

		Dia						
		1	2	3	4	5	6	7
<b>O(a) Sr.(a) teve nas últimas 24 horas um inchaço?</b>	Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Por favor, preencha as seguintes linhas somente se houve um inchaço nas últimas 24 horas</b>								
<b>Em qual ou quais espaços de tempo houve inchaços? (Por favor, marque todos os espaços de tempo acertados)</b>	0-8 horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8-16 horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16-24 horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Com que intensidade são ou foram as queixas fisiológicas causadas pelo(s) inchaços (por exemplo, dores, queimação, coceira)?</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Média	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Forte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>O Sr.(a) pode ou pôde exercer as atividades diárias por causa do(s) inchaço(s) atuais das últimas 24 horas?</b>	Nenhuma limitação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Leve limitação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Forte limitação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Atividade impossível	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>O Sr.(a) se sente ou sentiu incomodado na aparência por causa do(s) inchaço(s) atuais das últimas 24 horas?</b>	Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Levemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Mediamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fortemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Como o (a) Sr.(a) classifica ou classificaria no conjunto a intensidade do inchaço atuais das últimas 24 horas?</b>	Pode ser ignorada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Média	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Forte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Continua



**Orientações para o preenchimento e pontuação – AAS**

- **Objetivo:** avaliar a atividade/gravidade do angioedema sem urticária.

- **Método e pontuação:**

- O paciente deve receber instruções detalhadas sobre o preenchimento do AAS;

- O instrumento é preenchido diariamente, 1 vez/dia, pelo paciente durante as 4 semanas anteriores a consulta médica. Há um documento por semana;

- A primeira pergunta: “Teve algum inchaço nas últimas 24 horas?” é usada para contar o número de dias que o paciente apresentou angioedema durante a realização do AAS e não pontua. Caso o paciente responda “não”, ele não precisa responder às perguntas seguintes.

O AAS apresenta 5 perguntas que pontuam.

Na pergunta: “Em que período(s) tem/teve o(s) seu(s) inchaço(s)” o paciente deve selecionar todos os períodos que considerar adequados. Há 3 opções: de meia-noite às 8hs; das 8 às 16h e das 16 às 24h. Cada resposta recebe 1 ponto. O paciente pode marcar uma, duas ou as três opções.

As quatro perguntas seguintes apresentam escore que varia de 0 a 3 para cada questão.

A soma dos escores das respostas dadas em cada dia forma o escore diário (AAS). A soma do escore de sete dias seguidos, o AAS7, e a soma dos escores de 4 semanas o AAS28.

**AAS = 0-15 pontos, AAS7 = 0-105 pontos, AAS28 = 0-420 pontos,**

**Anexo 5****QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA PARA PACIENTES COM INCHAÇO RECORRENTE - AE-QoL**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Instruções:** Neste questionário o Sr.(a) encontrará uma série de perguntas. Por favor, leia com atenção cada questão e escolha apenas uma das cinco respostas, aquela que seja a mais correta para você, ou seja, marque apenas um quadradinho em cada pergunta. Não precisa pensar muito, e lembre-se de responder a todas perguntas.

<b>Informe com que frequência nas últimas 4 semanas você precisou de restrições em áreas da vida cotidianas listadas abaixo, devido ao inchaço (angioedema) recorrente.(independentemente de ter havido ou não os inchaços neste período de tempo)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Ocasional-mente</b>	<b>Frequente</b>	<b>Muito frequente</b>
1. Trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Atividades físicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Tempo livre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Relacionamentos sociais (pessoal e profissional)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Alimentação					
<b>Com as próximas perguntas, gostaríamos de saber sobre a dificuldade e sobre os problemas que podem estar associados ao seu inchaço recorrente (angioedema) (com relação às últimas 4 semanas)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Ocasional-mente</b>	<b>Frequente</b>	<b>Muito frequente</b>
6. Tem dificuldade em adormecer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Acorda durante a noite?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante o dia está cansado(a), em consequência da noite mal dormida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Continua

Com as próximas perguntas, gostaríamos de saber sobre a dificuldade e sobre os problemas que podem estar associados ao seu inchaço recorrente (angioedema) (com relação às últimas 4 semanas)	Nunca	Raramente	Ocasional-mente	Frequente	Muito frequente
9. Tem dificuldade para se concentrar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Se sente abatido(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Tem que limitar a escolha de alimentos ou bebidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Os episódios de inchaço o(a) sobrecarregam/incomodam?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Você tem medo que o(s) inchaço(s) pode/possam aparecer de repente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Você tem medo de que a frequência do inchaço possa aumentar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Você sente vergonha de frequentar lugares públicos por causa do inchaço recorrente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Os inchaços recorrentes o(a) deixam constrangido(a) ou inibido(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Tem medo de que o tratamento do inchaço recorrente traga efeitos negativos em longo prazo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Orientações para o preenchimento e pontuação – AE-QoL

- **Objetivo:** avaliar o impacto dos episódios de angioedema recorrentes na qualidade de vida dos pacientes acometidos.
- **Método:**
  - Na primeira consulta médica em serviço de alergia/dermatologia, após ser realizado o diagnóstico de angioedema crônico, o paciente deve ser apresentado ao questionário. Deve ser enfatizado que o paciente deve avaliar apenas o quanto o angioedema interferiu na sua vida nas últimas 4 SEMANAS, e que o questionário é para avaliar apenas o ANGIOEDEMA. O paciente não deve levar em conta outros aspectos da vida e doenças que possam interferir na sua qualidade de vida;
  - O paciente durante a consulta médica preenche o questionário composto por 17 perguntas;
  - O profissional de saúde pode auxiliar na compreensão do questionário, porém sem interferir nas respostas.
- **Pontuação:**

O AE-QoL apresenta 17 perguntas. Cada pergunta possui cinco opções de resposta, com a seguinte pontuação:  
1 - Nunca, 2 - Raramente, 3 - Ocasionalmente, 4 - Frequente, 5 - Muito frequente  
O escore total mínimo do questionário é 17, e o máximo é 85.

**17 = excelente qualidade de vida, 85 = pior qualidade de vida.**

Pode ser avaliado o escore total e de cada dimensão. O AE-QoL possui 4 dimensões.

Dimensões	Perguntas
I – Funcionalidade	1,2,3,4
II – Fadiga/humor	6,7,8,9,10
III – Sentimentos/vergonha	12,13,14,15,16,17
IV – Nutrição	5,11

## REFERÊNCIAS

1. Dias GAC, Valle SOR, França AT. Impacto da urticária na qualidade de vida relacionada com a saúde. In: França AT & Valle SOR. Urticária e Angioedema: Diagnóstico e Tratamento. Ed. Revinter; 2014. p.235-43.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-87.
3. Criado RFJ, Philippi JC, Franco RS, Mello JF. Urticárias. *Rev bras alerg imunopatol*. 2005;28(6):273-83.
4. Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res*. 2016 Feb 16;5. pii: F1000 Faculty Rev-177.
5. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-802.
6. Ferrer M, Bartra J, Giménez-Arnau A, Jauregui I, Labrador-Horrillo M, Ortiz de Frutos J, et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:731-43.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7.
8. Khakoo G1, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:363-6.
9. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214-20.
10. Toubi E1, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869-73.
11. Agondi RC, Motta AA. Urticária. In Kalil J, Motta AA, Agondi RC. *Alergia e Imunologia: Aplicação Clínica*. Ed. Atheneu; 2015.
12. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:674709.
13. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 1997;133:1003-8.
14. Motta AA, Giavina-Bianchi P. Urticária. In Martins MA: *Clínica Médica vol.7*. Ed. Manole; 2016.
15. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:162-7.
16. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy*. 2003;58:1224-34.
17. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-72.
18. Dias GA, Pires GV, Valle SO, França AT, Papi JA, Dortas SD Jr, et al. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. *Allergy*. 2011;66:1487-93.
19. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2010;65:290-5.
20. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30.
21. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho CD. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol*. 2010;85:195-210.
22. Pastorino AC. Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;33(3):88-92.
23. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol*. 2006;147:S127-35.
24. Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:489-98.
25. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11:971-7.
26. Bartra J, Veleiro AL, del Curvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl 1):29-36.
27. Camelo-Nunes IC. Novos anti-histamínicos: uma visão crítica. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Suppl):S173-80.
28. Benedictis FM, Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy*. 2008;63:1395-404.
29. Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351:2203-17.
30. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:676-82.
31. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical Practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:190-200.
32. Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adrenocorticotrópico; esteroides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: Goodman Gilman, editor. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10 ed. Ed. MC Graw-Hill; 2003. p.1241-61.
33. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2014;69:e1-e29.
34. Ferdman RM. Urticaria e angioedema. *Clin Ped Emerg Med*. 2007;8:72-80.
35. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:403-11.
36. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, Gravett CM, Anderson R, Feldman C. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J Immunol Res*. 2014;2014:608930.
37. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1607-14.
38. Kosnik M & Subic T. Add-on montelukast in anti-histamine resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir Med*. 2011;105:584-8.
39. Mitchell S, Balp MM, Samuel M, McBride D, Maurer M. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol*. 2015;54:1088-104.
40. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:24.
41. Pires & Cestari. In: *Dermatite Atópica*. Ed. Diagraphic. 2005:1-161.
42. Mehta A, Godse K, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Treatment of refractory chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2015;60:280-7.
43. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VMS. Chronic urticaria in adults: state-of-art in the new millennium. *An Bras Dermatol*. 2015;90:74-89.
44. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, De Gennaro M, Fernández Bussy R, Galimany J, et al. Argentine guidelines for urticaria and angioedema. *Medicina (B Aires)*. 2014;74 Suppl 1:1-53.

45. Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:419-25.
46. Guaragna MA, Albanesi M, Stefani S, Franconi G, Di Stanislao C, Paparo Barbaro S. Chronic urticaria with high IgE levels: first results on oral cyclosporine treatment. *Clin Ter.* 2013;164:115-8.
47. Kessel, Toubi E. Cyclosporine in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy.* 2010;65:1478-82.
48. Fradino MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 1991;1:1065-67.
49. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low dose cyclosporine in the treatment of severe chronic urticaria. *Allergy.* 1997;52:312-16.
50. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:569-73.
51. Carrillo DC, Borges MS, García E, Egea E, Serrano CD. Omalizumab vs. placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systematic review. *World Allergy Organ J.* 2014;7:72.
52. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:101-9.
53. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368:924-35.
54. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:202-5.
55. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, 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. *J Invest Dermatol.* 2015;135:67-75.
56. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:567-73.
57. Sussman G, Hebert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:170-4.
58. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:487-90.
59. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1225-8.
60. Ensina LF, Valle SOR, Juliani AP, Galeane M, Vieira dos Santos R, Arruda LK, et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: a Brazilian real-life experience. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169:121-4.
61. Chang TW, Chen C, Lin C-J, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:337-42.
62. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:547-65.
63. Chow SKW. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy.* 2012;2:149-60.
64. Xolair [BULA]. Stein, Suiça. Novartis Pharma Stein. 22.07.2015.
65. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:126-9.
66. Ensina LF, de Lacerda AE, Machado LM de O, et al. Long-term omalizumab therapy for refractory chronic spontaneous urticaria: a real-life experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:536.