

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

JULIANA AUGUSTA SELLA

**Aspectos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com
urticária crônica em Centro de Referência e Excelência em
Urticária (UCARE)**

RIBEIRÃO PRETO

2023

JULIANA AUGUSTA SELLA

**Aspectos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com
urticária crônica em Centro de Referência e Excelência em
Urticária (UCARE)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Luisa Karla de Paula
Arruda

Coorientadora: Dra. Mariana Paes Leme
Ferriani

RIBEIRÃO PRETO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Sella, Juliana Augusta

Aspectos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com urticária crônica em Centro de Referência e Excelência em Urticária (UCARE). / Juliana Augusta Sella; orientadora; Luisa Karla de Paula Arruda. - Ribeirão Preto, 2023.

108f.: 20il.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

1. Urticária. 2. Angioedema. 3. Autoimunidade. 4. Autoalergia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Juliana Augusta Sella. **Aspectos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com urticária crônica em Centro de Referência e Excelência em Urticária (UCARE).**
Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2023.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais, Valentim e Jane, que tanto amo. Por serem eternos exemplos de bondade, humildade e sabedoria. Por dedicarem suas vidas, quase que exclusivamente, para minha formação profissional e humana, me dando muito apoio e, principalmente, carinho e companheirismo para os momentos de dificuldade.

Ao meu irmão Guilherme, pelo amor e carinho incondicional que me acompanha por toda minha vida. À minha cunhada Nubia e minha sobrinha Elisa, que trazem amor e leveza aos nossos dias.

À amiga Luiza Trevisan que me acompanha desde os primeiros passos de trajetória dentro da medicina, e que nunca desistiu de mim.

Agradecimentos

A Deus agradeço por esta oportunidade concedida e pelas condições físicas e intelectuais que me permitiram realizar este projeto.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda, por todo seu conhecimento e pela paciência para me ensinar e dar apoio. Por ter acreditado em mim, e por todo suporte que me deu durante este período para realização deste meu sonho.

Ao Departamento de Clínica Médica, especialmente à Disciplina de Alergia e Imunologia, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, agradeço pela oportunidade de realização do Doutorado.

À Dra. Janaina Melo, por sua amizade e ajuda na concepção deste projeto. E à Dra. Mariana Ferriani, por todo o apoio durante esta trajetória.

Aos colegas Julianne Machado e Phelipe Souza, que tanto me apoiaram durante todo o período. E à Dra. Thais Nociti, que sempre gerou palavras e momentos de conforto e otimismo.

Aos funcionários do Ambulatório de Alergia, especialmente o URC (Ambulatório de Urticária Angioedema e Anafilaxia), pela presteza e pelo indispensável apoio no exercício da profissão.

E ao sempre prestativo estatístico Davi Aragon, que me ajudou em todas as fases do processo.

Apoio Financeiro

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, cujo apoio financeiro foi imprescindível para a execução deste projeto.

Resumo

SELLA, J. A. **Aspectos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com urticária crônica em Centro de Referência e Excelência em Urticária (UCARE)**. 108f. 2023. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

Introdução: A urticária crônica (UC) é uma doença com alta morbidade, que leva a grande prejuízo da qualidade de vida. Existem vários estudos demonstrando a prevalência dos subtipos de UC, e o tratamento desta doença é muito bem definido por consenso internacional. Entretanto, existem poucos estudos descrevendo as características clínicas e tratamento de pacientes com UC em nosso meio. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo analisar pacientes com UC que estão em seguimento no Centro de Referência e Excelência em Urticária (UCARE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, a fim de correlacionar características clínicas, gravidade e eficácia de diferentes tipos de tratamento. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo, conduzido entre os anos 2011 e 2018, que avaliou prontuários de 459 pacientes com diagnóstico clínico de UC, incluindo urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica induzida (UCInd), ou ambas. Foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais e resultados de teste cutâneo do soro autólogo (TSA), testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, e testes de provocação para UCInd, quando indicados. Foram considerados parâmetros de autoimunidade: TSA, anticorpos antitireoide (AAT) (anti-TPO, anti-TG) e/ou anticorpo antinuclear (FAN) positivo. **Resultados:** A frequência de pacientes com UCE isolada foi de 62,7%; UCE associada à UCInd 27,4%; e UCInd isolada 9,8%. Pacientes com UCInd apresentaram tempo de doença significativamente mais longo, e a presença do angioedema foi significativamente mais frequente em pacientes com UCE com ou sem UCInd. O subtipo mais frequente de UCInd foi o dermatografismo, e alguns pacientes apresentaram mais de um subtipo de UCInd. Duzentos pacientes (43,8%) apresentaram comorbidades, incluindo 14,7% com doenças autoimunes. Presença de pelo menos um parâmetro de autoimunidade ocorreu em 41,5 % dos pacientes, sendo o TSA o parâmetro com maior positividade (44,3%), particularmente em pacientes com UCE com ou sem UCInd. Infecções e neoplasias como possíveis causas de UC foram encontradas em menos que 1% dos pacientes. Valores de Dímero D tiveram média significativamente mais elevada em pacientes com UCE. Pacientes com UCE associada à UCInd apresentaram maior necessidade do uso de anti-histamínico (AH) em dose quadruplicada, e também de uso de corticosteroide oral por mais de 15 dias ou de imunossupressor. Utilizando critérios usados com facilidade na prática clínica, propostos no presente estudo, que incluíram presença de doenças alérgicas ou autoimunes, IgE total, AAT e TSA, foi possível atribuir endótipos de UC como Tipo I (autoalérgica), Tipo IIb (autoimune), sobreposição Tipo I e Tipo IIb, e não-Tipo I ou Tipo IIb, em 42,3%, 5,7%, 37,2% e 9,8% dos pacientes, respectivamente. Quarenta e dois pacientes não tiveram controle com o uso de AH em dose quadruplicada e tiveram indicação de terapia anti-IgE com omalizumabe. Desses, 30 (71,4%) apresentaram resposta em até quatro semanas de tratamento, e um não apresentou resposta. Níveis elevados de Dímero D foram encontrados em frequência significativamente menor; e uso de corticosteroide oral por mais de 15 dias ou imunossupressores em frequência maior, no grupo que recebeu omalizumabe. A melhora clínica foi associada à melhora marcante dos escores dos PROMs (*Patient-reported Outcome Measures*) UAS7, UCT

e CU-QoL pós-tratamento quando comparados a valores pré-tratamento. **Conclusões:** Aspectos de autoimunidade foram frequentes em pacientes com UC, e terapia com omalizumabe foi eficaz no controle dos sintomas em pacientes com UC, como descrito na literatura. Os resultados indicaram que necessidade de dose quadruplicada de AH de segunda geração foi marcador importante de gravidade dos sintomas, e que o uso de PROMs foi útil para avaliar a eficácia do tratamento de pacientes com UC com omalizumabe.

Palavras-chave: Urticária. Angioedema. Autoimunidade. Autoalergia.

Abstract

SELLA, J. A. **Diagnosis and therapeutic features in chronic urticaria patients in an Urticaria Center of Reference and Excellence (UCARE)**. 108f. 2023. Thesis (Doctoral) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

Introduction: Chronic urticaria (CU) is a disease with high morbidity, leading to high impact in quality of life. Several studies have demonstrated the prevalence of subtypes of CU, and the treatment is very well defined by international guidelines. However, there are few studies describing the clinical features and the treatment of CU in our area. **Purpose:** This study aimed to evaluate patients with CU who receive care at the Urticaria Center of Reference and Excellence (UCARE) of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo in Brazil, and to correlate clinical features, severity, and efficacy of different types of treatment. **Patients and Methods:** This is a retrospective study, carried out between 2011 and 2018, which evaluated medical records of 459 patients with diagnosis of CU, including chronic spontaneous urticaria (CSU), chronic inducible urticaria (CIndU) or both. We collected demographic, clinical, and laboratorial data, and performed autologous serum skin tests (ASST), skin prick tests (SPT) and provocation tests for diagnosis of CIndU when indicated. We considered as features of autoimmunity: positive ASST, presence of antithyroid autoantibodies (ATA) (anti-TPO and anti-TG) and/or antinuclear antibody (ANA). **Results:** The frequency of isolated CSU was 62.7%, CSU and CIndU 27.4%, and isolated CIndU 9.8%. The duration of disease was higher in the CIndU patients, and presence of angioedema was significantly more frequent in the CSU patients, with or without CIndU. Dermographism was the most frequent subset of CIndU, and a few patients presented more than one type of CIndU. Two-hundred patients (43.8%) presented with comorbidities, including 14.7% with autoimmune diseases. The presence of at least one feature of autoimmunity was found in 41.5% of patients, being the ASST the most prevalent (44.3%), especially in the CSU with or without CIndU. Infections and cancer were found in less than 1% of patients. D-dimer mean values were significantly higher in patients with CSU. Patients with CSU and CIndU required fourfold doses of antihistamines (AH) more frequently and used oral corticosteroid for longer than 15 days or immunosuppressants more often. Considering parameters that are easily used in clinical practice, proposed in this study, which included presence of allergic and autoimmune diseases, total IgE, ATA and ASST, it was possible to assign UC endotypes as Type I (autoallergic), Type IIb (autoimmune), overlap of Type I and IIb, or non-type I or IIb, in 42.3%, 5.7%, 37.2% and 9.8% of the patients, respectively. Forty-two patients presenting uncontrolled disease despite treatment with fourfold doses of AH, received anti-IgE therapy with omalizumab. Of these, thirty (71.4%) presented good response in 4 weeks of treatment, and only one had no response to omalizumab. Elevated levels of D-dimer were found at a significantly lower frequency, and use of oral corticosteroids for more than 15 days or immunosuppressants more frequently in the group who received omalizumab. Clinical benefit was associated with marked improvement in the PROMs (*Patient-reported Outcome Measures*) UAS7, UCT and CU-QoL following treatment with omalizumab, as compared to pre-treatment values. **Conclusions:** Features of autoimmunity were frequent in patients with CU, and omalizumab treatment was effective in controlling symptoms in our CU patients, as described in the literature. Our results indicated that fourfold dose requirement of

second-generation AH was an important marker of symptom severity, and that PROMs were very useful to assess the efficacy of treating UC patients with omalizumab.

Key words: Urticaria. Angioedema. Autoimmunity. Autoallergy.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Algoritmo de tratamento da urticária crônica.....	29
Figura 2 -	Teste cutâneo do soro autólogo (TSA) em adolescente de 17 anos, do gênero masculino, com urticária crônica espontânea.	39
Figura 3 -	Dispositivo FricTest® usado para o diagnóstico de dermatografismo	40
Figura 4 -	Dermografismo positivo, utilizando o dispositivo Frictest®. Formação de pápulas nas áreas de atrito, acompanhadas de eritema, após 10 minutos da aplicação do teste	41
Figura 5 -	Teste de provocação para diagnóstico de urticária de pressão tardia.....	42
Figura 6 -	Urticária de pressão tardia durante viagem de carro prolongada, em que estava usando <i>short</i> muito justo - surgimento das lesões quatro horas após, com dor local.....	42
Figura 7 -	Teste do cubo do gelo: (A) Durante o contato do gelo com a pele; (B) Resultado positivo após 10 minutos	43
Figura 8 -	Teste de contato ao calor: (A) Durante o contato do calor com a pele; (B) Resultado positivo após 10 minutos.....	44
Figura 9 -	Urticária colinérgica em adolescente de 16 anos, após caminhada a passos rápidos	45
Figura 10 -	Fluxograma da inclusão e exclusão de pacientes no presente estudo	51
Figura 11 -	Distribuição dos pacientes com urticária crônica induzida.....	53
Figura 12 -	Frequência de doenças autoimunes concomitantes em pacientes com urticária crônica.....	55
Figura 13 -	Parâmetros sugestivos de autoimunidade	56
Figura 14 -	Lâmina de biópsia cutânea em paciente com UC demonstrando infiltrado eosinofílico. (A) Corte histológico de pele em menor aumento (4x) mostra infiltrado inflamatório contendo linfócitos e eosinófilos. (B) Ao maior aumento (100x) nota-se frequentes eosinófilos, alguns em degranulação.....	59
Figura 15 -	Lâmina de biópsia cutânea em paciente com UC demonstrando infiltrado neutrofílico. (A) No menor aumento (10x), apresenta-se pele com leve infiltrado inflamatório misto ao redor de vasos	

capilares. **(B)** Ao maior aumento (40x), o infiltrado inflamatório constitui-se predominantemente por linfócitos e neutrófilos..... 59

- Figura 16** - Lâmina de biópsia cutânea em paciente com UC demonstrando infiltrado linfocítico. **(A)** No menor aumento (4x), apresenta-se um corte histológico de pele com moderado infiltrado inflamatório linfocítico perivascular. **(B)** Ao maior aumento (60x), o infiltrado é mononuclear, com linfócitos e raros histiócitos..... 60
- Figura 17** - Tempo de resposta dos pacientes com urticária crônica após o início do tratamento com omalizumabe 67
- Figura 18** - *Urticaria Control Test* (UCT) realizados ao início do tratamento com omalizumabe e no final do período de seguimento ou interrupção do tratamento 71
- Figura 19** - *Urticaria Activity Score - 7 days* (UAS7) realizados ao início do tratamento com omalizumabe e no final do período de seguimento ou interrupção do tratamento..... 72
- Figura 20** - Endótipos propostos para pacientes com urticária crônica participantes do presente estudo 75

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Diagnóstico em pacientes excluídos do estudo.....	50
Tabela 2 -	Parâmetros demográficos de pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd) .	52
Tabela 3 -	Características clínicas de pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd) .	52
Tabela 4 -	Parâmetros sugestivos de autoimunidade em pacientes com urticária crônica (UC) e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)	56
Tabela 5 -	Parâmetros imunológicos e inflamatórios em pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd).....	57
Tabela 6 -	Uso de anti-histamínicos (AH) de segunda geração em pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)	61
Tabela 7 -	Parâmetros demográficos em pacientes com urticária crônica em uso de dose regular <i>versus</i> dose aumentada de anti-histamínicos (AH) de segunda geração.....	61
Tabela 8 -	Características clínicas de pacientes com urticária crônica em uso de dose regular <i>versus</i> dose aumentada de anti-histamínicos (AH) de segunda geração.....	62
Tabela 9 -	Parâmetros imunológicos e inflamatórios em pacientes com urticária crônica em uso de dose regular <i>versus</i> dose aumentada de anti-histamínicos (AH) de segunda geração	63
Tabela 10 -	Parâmetros demográficos em pacientes com urticária crônica, tratados ou não com omalizumabe.....	64
Tabela 11 -	Características clínicas de pacientes com urticária crônica, tratados ou não com omalizumabe.....	65

Tabela 12 -	Parâmetros imunológicos e inflamatórios em pacientes com urticária crônica, tratados ou não com omalizumabe.....	66
Tabela 13 -	Resposta clínica ao omalizumabe em pacientes com urticária crônica	68
Tabela 14 -	Características da terapia com omalizumabe ao início do tratamento e no final do período de seguimento ou interrupção do tratamento	69
Tabela 15 -	Perfil atual dos pacientes que fizeram uso de omalizumabe durante o presente estudo.....	70
Tabela 16 -	<i>Patient-reported Outcome Measures</i> (PROMs) realizados ao início do tratamento com omalizumabe e no final do período de seguimento ou interrupção do tratamento	71
Tabela 17 -	Características clínicas dos pacientes com urticária vasculite.	73
Tabela 18 -	Tratamentos utilizados por pacientes com urticária vasculite..	74
Tabela 19 -	Características clínicas, imunológicas e de tratamento entre pacientes com endótipos distintos de urticária crônica propostos no presente estudo	76

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAS-	<i>Angioedema Activity Score</i>
AAT-	Anticorpos anti-tireoide
AECT-	<i>Angioedema Control Test</i>
AE-QoL-	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AH-	Anti-histamínico
AINEs-	Anti-inflamatórios não esteroidais
anti-TG-	Anticorpo antitireoglobulina
anti-TPO-	Anticorpo antitireoperoxidase
BAT-	Teste de ativação de basófilo
CIA-	<i>Collegium Internationale Allergologicum</i>
CINCA syndrome:	<i>Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome</i> (Síndrome Neurológica Cutânea Articular Infantil Crônica)
CUPP-	<i>Chronic Urticaria Patient Perspective</i>
CU-Q2oI-	<i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>
ECA-	Enzima conversora de angiotensina
FAN-	Anticorpo antinuclear
FcεRI-	Receptor de alta afinidade para IgE
FcεRII-	Receptor de baixa afinidade para IgE
G. lamblia-	<i>Giardia lamblia</i>
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIV-	Vírus da imunodeficiência humana
IL-24-	Interleucina 24
LES-	Lúpus Eritematoso sistêmico;
PCR-	Proteína C reativa

PPF-	Parasitológico de fezes
PROMs-	<i>Patient-reported Outcome Measures</i>
SAAF-	Síndrome do anticorpo antifosfolípide
<i>S. stercoralis-</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
TGO-	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TPO-	Peroxidase tireoidiana
TSA-	Teste cutâneo do soro autólogo
TSH-	Hormônio estimulador da tireoide
UAS7-	<i>Urticaria Activity Score - 7 days</i>
UC-	Urticária crônica
UCARE-	Centro de Referência e Excelência em Urticária
UCE-	Urticária crônica espontânea
UCInd-	Urticária crônica induzida
UCT-	<i>Urticaria Control Test</i>
UV-	Urticaria Vasculite
VHS-	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
1.1. Fisiopatologia	24
1.2. Diagnóstico	26
1.3. Tratamento	28
1.4. Controle da doença	30
1.5. Urticária vasculite	31
2. OBJETIVOS	32
2.1. Objetivo geral	33
2.2. Objetivos específicos	33
3. PACIENTES E MÉTODOS	34
3.1. Desenho do estudo	35
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	35
3.3. Dados demográficos e características clínicas	36
3.4. Exames laboratoriais	36
3.5. Avaliação da atividade da doença e da qualidade de vida nos pacientes com urticária crônica	45
3.6. Aspectos do tratamento nos pacientes com urticária crônica	46
3.7. Definição de endótipos de urticária crônica: Tipo I (autoalérgica), Tipo IIb (autoimune), sobreposição Tipo I/Tipo IIb, Não-Tipo I ou Tipo IIb	47
3.8. Aspectos éticos	47
3.9. Análise estatística	48
4. RESULTADOS	49
4.1. Características da população estudada	50
4.2. Dados demográficos dos pacientes com urticária crônica	51
4.3. Presença de urticária crônica induzida	53
4.4. Presença de comorbidades	54
4.5. Presença de parâmetros sugestivos de autoimunidade	55
4.6. Outros parâmetros laboratoriais	57
4.7. Achados histopatológicos em biópsias de pele	58
4.8. Tratamento dos pacientes com urticária crônica com anti-histamínicos de segunda geração	60
4.9. Tratamento dos pacientes com urticária crônica com omalizumabe	63
4.10. Terapias adicionais utilizadas pelos pacientes com urticária crônica	72
4.11. Urticária vasculite	73
5. DISCUSSÃO	78
6. CONCLUSÕES	91
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
8. ANEXOS	101

1- Introdução

Urticária é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de lesões do tipo pápulas eritematosas, pruriginosas, acompanhadas ou não de angioedema, sendo a lesão elementar a urtica. Esta patologia deve ser diferenciada de outras condições clínicas nas quais urticas, angioedema, ou ambos, podem ocorrer como sintomas, como por exemplo, anafilaxia, síndromes autoinflamatórias, ou angioedema hereditário (angioedema mediado por bradicinina) (ZUBERBIER *et al.*, 2022).

O espectro das manifestações clínicas de diferentes subtipos de urticária é muito variável. Além disso, dois ou mais subtipos de urticária podem coexistir em um mesmo paciente. Urticária aguda é definida como a ocorrência de urticas, angioedema, ou ambos, por um período menor que seis semanas. A urticária crônica (UC) é definida pela duração dos sintomas maior que seis semanas, e pode ser subdividida em urticária crônica espontânea (UCE) e urticária crônica induzida (UCInd). A UCE é definida pela ocorrência de urticas, angioedema, ou ambos, sem fator específico desencadeante dos sintomas; entretanto é descrita associação da UCE com doenças autoimunes, infecciosas e neoplásicas (ZUBERBIER *et al.*, 2022). A UCInd inclui vários subtipos, de acordo com o estímulo desencadeante dos sintomas: urticária dermatográfica, urticária de pressão tardia, urticária ao frio, ao calor, ao sol, urticária aquagênica, angioedema vibratório, urticária colinérgica e urticária de contato (MAGERL *et al.*, 2016).

Até o momento, não se sabe ao certo a prevalência de UC no mundo, sendo poucos os estudos que investigaram este aspecto da doença. Uma recente revisão sistemática com meta-análise (FRICKE *et al.*, 2020) mostrou que a América Latina tem maior prevalência (1,5%) quando comparada com outras regiões (0,1% América do Norte e 0,5% Europa). Em estudo italiano, foi verificada prevalência de 0,38% (LAPI *et al.*, 2016).

1.1 Fisiopatologia

Apesar de a fisiopatologia da UC não ser totalmente compreendida, o conhecimento avançou muito nos últimos anos. Assim, sabe-se que a ativação de mastócitos e basófilos, com liberação de histamina e outros mediadores químicos e inflamatórios, desempenha papel chave. Mastócitos são encontrados nas camadas

cutâneas da epiderme, derme superior e profunda, e subcutâneo, principalmente ao redor dos vasos sanguíneos e nervos sensoriais, e apresentam uma série de receptores, incluindo FcεRI, MRGPRX2, C5aR, PAR1, PAR2, e receptores de citocinas, podendo ser ativados por vias de sinalizações diferentes (KOLKHIR *et al.*, 2022b). A degranulação dos mastócitos representa a via comum inicial, que leva a mudanças cutâneas, como vasodilatação, extravasamento de líquido, estimulação sensorial nervosa e também ao infiltrado inflamatório, que gera o recrutamento de basófilos, eosinófilos e células T, e juntos levam ao edema, prurido e formação de urticas. Tal situação ocorre tanto na UCE como na UCInd. Desta forma, a primeira linha de tratamento recomendada para pacientes com UC são os anti-histamínicos (AH) de segunda geração. Porém, os fatores que levam à degranulação de mastócitos e basófilos provavelmente diferem entre os dois subtipos de UC, e são menos claros na sua diferenciação (KOLKHIR *et al.*, 2022a; MAURER *et al.*, 2020a).

Atualmente é reconhecido o papel importante da autoimunidade na patogênese da UCE, e são descritos dois mecanismos principais de ativação de mastócitos, de acordo com a classificação de *Gell* e *Coombs* (MAURER *et al.*, 2020a): Tipo I, autoalergia (anticorpos IgE para autoantígenos), e Tipo IIb, autoimunidade (autoanticorpos que ativam mastócitos).

Na autoimunidade Tipo I, autoantígenos como peroxidase tireoidiana (TPO), Interleucina 24 (IL-24), DNA, induzem resposta IgE. Esses anticorpos IgE direcionados a autoantígenos se ligam ao receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) na membrana de mastócitos, e quando ocorre a ligação do autoalérgeno específico, há ativação do mastócito e liberação de mediadores vasoativos (KOLKHIR *et al.*, 2022a; MAURER *et al.*, 2020a). Aumento da IgE total pode ocorrer, devido à produção de IgE para autoantígenos. IgE total elevada (acima de 100 UI/ml) tem sido sugerida como biomarcador de melhor resposta a tratamento com o anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumabe (ALTRICHTER *et al.*, 2021; SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2021a). Já na autoimunidade Tipo IIb, autoanticorpos, geralmente das classes IgG ou IgM, se ligam a antígenos na célula alvo, ativando a mesma. Tal situação ocorre com a ligação de autoanticorpos IgG ou IgM contra o FcεRI ou contra IgE. Essa forma de autoimunidade pode ser avaliada indiretamente pelo Teste Cutâneo do Soro autólogo (TSA), um biomarcador associado com maior gravidade da doença. Assim, as

evidências sugerem que os dois subtipos de autoimunidade diferem em termos de características clínicas, laboratoriais e de resposta ao tratamento. Entretanto, já é descrito que em alguns pacientes, os dois tipos podem coexistir (ASERO *et al.*, 2020).

Ademais, participação de outras células como eosinófilos, linfócitos T e B, células endoteliais e epiteliais tem sido descrita (SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2021a). Outros prováveis mecanismos independentes da ação da histamina podem levar a alterações vasculares. Por exemplo, disfunção no endotélio levando à maior permeabilidade vascular pode resultar em aumento do recrutamento de leucócitos e da resposta pró-inflamatória. Com isso, gera-se ativação de cascatas de coagulação, levando a aumento de fatores de anticoagulação e também marcadores de fibrinólise, como o Dímero D (MOSTMANS *et al.*, 2021).

1.2 Diagnóstico

O primeiro passo no diagnóstico se dá por uma história clínica detalhada, em todos os pacientes com UC. Para tal, podem ocorrer variações étnicas e culturais, porém os aspectos a serem investigados são semelhantes na maior parte dos casos. Dados importantes a serem obtidos na história clínica incluem (ZUBERBIER *et al.*, 2022):

- Tempo de doença, frequência e duração das urticas, fatores desencadeantes (incluindo fatores físicos como temperatura, luz solar, pressão, vibração, exposição à água), variação ao longo do dia e ocorrência preferencial em finais de semana, feriados e férias;
- Tamanho, forma e distribuição das urticas, e associação com angioedema;
- Sintomas associados de dor e prurido;
- História pessoal e familiar de urticária, angioedema e de doenças alérgicas (asma, rinite, dermatite atópica, alergia alimentar);
- História pessoal de comorbidades, incluindo doenças tireoidianas e autoimunes, infecções, processos inflamatórios, doenças psiquiátricas e psicossomáticas;
- História pessoal de cirurgias prévias e colocação de implantes;
- Desencadeamento dos sintomas por exercício físico;

- Uso de fármacos, particularmente anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), hormônios, e inibidores da enzima conversores de angiotensina;
- Associação dos sintomas ou exacerbações com ingestão de alimento;
- Relação com ciclo menstrual;
- Tipo de atividade laboral, *hobbies* e presença de estresse cotidiano;
- Terapias médicas ou não, resposta a tratamentos prévios e exames realizados até o início do seguimento.

Após anamnese detalhada, deve-se proceder ao exame físico que, eventualmente, pode ser avaliado por outros meios, como fotografias, quando na ausência de quaisquer lesões no momento da avaliação (ZUBERBIER *et al.*, 2022). E, assim, um subtipo de urticária pode ser levantado como hipótese diagnóstica, e exames mais específicos podem ser solicitados para o melhor seguimento do paciente, ou testes físicos ou de provocação podem ser indicados para diagnóstico mais preciso (MAGERL *et al.*, 2016; MAURER *et al.*, 2019).

Urticas e angioedema podem ocorrer em outras doenças que não UC. Por tal razão, o exame clínico minucioso é tão importante nesses pacientes. Além disso, para caracterização do subtipo de UCE, alguns exames laboratoriais podem ser realizados. No subtipo autoimune IIb, é esperado que a proteína C reativa (PCR) seja mais elevada, o valor dos eosinófilos e basófilos reduzidos, e o valor de IgE total baixo ou muito baixo. Anticorpos IgG anti-TPO (anticorpo antitireoperoxidase) podem ser detectados, e pode ocorrer TSA positivo, refletindo a presença de anticorpos IgG, IgM ou IgA contra IgE, ou receptor de alta afinidade para IgE. Entre 15-30% dos pacientes com UC apresentam autoanticorpos contra a tireoide, em comparação com 6% da população geral (FERRIANI *et al.*, 2015; MAURER *et al.*, 2020a). Já no tipo I, espera-se encontrar um valor de IgE total aumentado, e IgE anti-TPO pode ser detectável (ZUBERBIER *et al.*, 2022).

1.3 Tratamento

A diretriz internacional mais recente, preparada pelas entidades *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; *Global Allergy and Asthma European Network*; *European Dermatology Forum*; e *Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology* (diretriz EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) estabelece as recomendações para investigação diagnóstica e tratamento da urticária crônica (ZUBERBIER *et al.*, 2022). A publicação EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV contém as recomendações para a investigação e manejo das urticárias crônicas induzidas (MAGERL *et al.*, 2016). De acordo com o consenso EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (ZUBERBIER *et al.*, 2022), o tratamento se baseia, inicialmente, no uso de AH de segunda geração, em dose convencional e, se necessário, pode ser aumentado em até quatro vezes a dose. Para a dose convencional, estão licenciados os AH: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina e rupatadina. Embora não licenciados para uso em dose quadruplicada, a segurança e eficácia do uso dos AH: bilastina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina e rupatadina em doses elevadas foi determinada (GIMÉNEZ-ARNAU; IZQUIERDO; MAURER, 2009; GUILLÉN-AGUINAGA *et al.*, 2016; JOHNSON *et al.*, 2015; SIEBENHAAR *et al.*, 2009; STAEVSKA *et al.*, 2010; WELLER *et al.*, 2018). Se o uso do AH de segunda geração em altas doses não for eficaz por período de duas a quatro semanas, ou até antes, se os sintomas estiverem incontroláveis, está indicada a terapia de segunda linha, com a associação do imunobiológico omalizumabe ao tratamento. Inicialmente, a dose de omalizumabe deverá ser de 300 mg a cada quatro semanas, contudo em casos com respostas parciais, a dose pode ser ajustada individualmente, para até 600 mg e intervalos de duas semanas. Se o paciente não apresentar melhora com omalizumabe após seis meses de tratamento, ou se os sintomas forem intoleráveis, a terceira linha de tratamento é o uso do imunossupressor ciclosporina. O uso de corticosteroide oral para tratamento em longo prazo da UCE é contraindicado, sendo recomendado por, no máximo, dez dias, quando ocorrer exacerbação grave da doença (Figura 1).

Figura 1 - Algoritmo de tratamento da urticária crônica



Fonte: Modificado de (ZUBERBIER *et al.*, 2022).

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, que se mostrou muito eficaz, com nível de evidência A, no tratamento de UCE, em pacientes refratários ao tratamento com dose quadruplicada de AH de segunda geração. Até o momento é o único imunobiológico aprovado para uso nos pacientes com UCE. Estudos clínicos randomizados, controlados com placebo, meta-análise, e extensa experiência clínica mostram que omalizumabe é seguro e eficaz em UC (ZHAO *et al.*, 2016). Existem também relatos de eficácia em pacientes com urticária física, incluindo colinérgica, frio, calor, solar, dermatografismo e pressão tardia (MAURER *et al.*, 2018a, 2019). A dose recomendada do omalizumabe para UCE e UCInd é de 300 mg (2 ampolas), a cada quatro semanas, com base em estudos clínicos controlados. A dose é fixa, e não é calculada de acordo com o peso e com o nível de IgE sérica, como ocorre na asma, entretanto em estudos de vida real, alguns pacientes apresentam controle da urticária com dose de 150 mg a cada quatro semanas. Estudos recentes já evidenciavam que pacientes com resposta insuficiente à dose padrão da medicação devem ser avaliados de forma individual para o aumento para até 600 mg e/ou diminuição do intervalo entre as doses para duas semanas (METZ *et al.*, 2020), e esta recomendação está incluída no consenso mais recente (ZUBERBIER *et al.*, 2022).

Todavia, os pacientes devem ser informados que o aumento da dose não está licenciado, não estando incluído na bula da medicação (TÜRK *et al.*, 2022).

Apesar de a maior parte dos pacientes apresentar resposta rápida ao uso do omalizumabe, entre uma e quatro semanas do início do tratamento (os chamados respondedores rápidos), outros apresentam respostas tardias. Tal situação ainda não está totalmente elucidada, e existe interesse na avaliação de possíveis biomarcadores que possam justificá-la (SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2021b).

A ciclosporina também apresenta eficácia no tratamento da UCE, quando em associação com uso de AH de segunda geração, entretanto com nível de evidência inferior ao do omalizumabe. O uso em longo prazo da ciclosporina está associado à alta incidência de efeitos adversos, e requer monitoramento frequente pela possibilidade de efeitos adversos graves, incluindo hipertensão arterial, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e susceptibilidade aumentada a infecções e neoplasias. Desta forma, a ciclosporina pode ser recomendada para pacientes refratários ao tratamento com AH em dose quadruplicada, após avaliação de custo/benefício comparado ao uso em longo prazo de corticosteroide, quando o omalizumabe não apresentar eficácia (KULTHANAN *et al.*, 2019).

Antileucotrienos são seguros, entretanto sua eficácia na UCE como terapia aditiva a AH de segunda geração é inferior à do omalizumabe ou ciclosporina. Portanto, o uso de antileucotrienos tem baixo nível de recomendação, entretanto em alguns subtipos de urticária poderia ser efetivo, particularmente em pacientes com hipersensibilidade a AAS/AINEs. Dentre os antileucotrienos, o montelucaste é o recomendado para uso na UCE (DE SILVA *et al.*, 2014).

1.4 Controle da doença

Durante o seguimento dos pacientes com UCE, podem-se usar ferramentas para avaliar a atividade da doença, qualidade de vida e controle da urticária. Algumas dessas ferramentas já foram validadas para a língua portuguesa brasileira, permitindo o uso em nosso meio. Essas ferramentas são denominadas PROMs (*Patient-reported Outcome Measures*), e definidas como qualquer relato do *status* da condição de saúde de um paciente que vem diretamente do paciente, sem interpretação da resposta do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa. Ferramentas PROMs medem o

que pacientes são capazes de fazer e como eles se sentem, a partir da formulação de perguntas. PROMs são importantes por várias razões, incluindo: avaliam de forma consistente o estado de saúde do paciente; ajudam na tomada de decisões terapêuticas; padronizam e melhoram o processo de registro de dados médicos; melhoram a avaliação da resposta ao tratamento; e aumentam a satisfação do médico e do paciente. Portanto eles devem ser utilizados e incorporados de forma rotineira ao manejo de pacientes com UC. Dentre os PROMs disponíveis podem ser citados (HAWRO *et al.*, 2018; SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2021a; ZUBERBIER *et al.*, 2022):

- AAS (*Angioedema Activity Score*);
- UAS7 (*Urticaria Activity Score - 7 days*);
- UCT (*Urticaria Control Test*);
- AECT (*Angioedema Control Test*);
- CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*);
- AE-QoL (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*);
- CUPP (*Chronic Urticaria Patient Perspective*).

1.5 Urticária vasculite

Na UC, o diagnóstico é predominantemente clínico, e assim, um dos mais importantes diagnósticos diferenciais é a Urticaria Vasculite (UV). Neste grupo, os pacientes também apresentam lesões cutâneas, entretanto estas persistem por mais de 24 horas no mesmo local e podem perdurar até alguns dias. Associados ao quadro, os pacientes podem apresentar sintomas sistêmicos, como: dor articular, febre, astenia, linfonomegalia, dor abdominal, manifestações oculares, tosse e/ou alterações renais. Diferente da UC, a fisiopatologia envolve Hipersensibilidade Tipo III de *Gell e Coombs*, que gera um depósito de complexo antígeno-anticorpo na parede do vaso e ativação de complemento. Assim, a confirmação diagnóstica só é feita com biópsia cutânea e, eventualmente, com a complementação da imunofluorescência. Diferente da UC, o tratamento da UV não é padronizado, existindo a possibilidade do uso de diversas opções terapêuticas, porém não muito efetivas até o momento (KOLKHIR *et al.*, 2019).

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi analisar pacientes com UC em seguimento clínico em Serviço especializado, em relação a características clínicas e resposta aos diferentes tipos de tratamento.

2.2 Objetivos específicos

1. Investigar o papel da autoimunidade em pacientes com UC em nosso meio.
2. Estabelecer a proporção de pacientes com resposta clínica ao uso de AH em dose habitual e em doses aumentadas, de até quatro vezes a dose habitual.
3. Investigar a eficácia do omalizumabe em pacientes com UC refratários a AH em dose quadruplicada, e estabelecer o tempo para o controle dos sintomas.
4. Avaliar a resposta de terapias adicionais incluindo ciclosporina e montelucaste no manejo da UC.
5. Estabelecer a relevância do uso de ferramentas do tipo PROMs no manejo da UC.

3. Pacientes e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva que incluiu pacientes atendidos no Centro de Referência e Excelência em Urticária do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (*Urticaria Center of Reference and Excellence of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, UCARE*). O estudo incluiu pacientes que fizeram seguimento no Ambulatório de Urticária, Angioedema e Anafilaxia-URC do Serviço de Alergia e Imunologia do HCFMRP-USP, entre os anos de 2011 e 2018.

Os prontuários dos pacientes foram analisados de acordo com protocolo para coleta de dados demográficos, características clínicas, dados laboratoriais, tratamento recebido e características específicas da UC.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

1. Pacientes com idade maior que 12 anos;
2. Diagnóstico de UC, segundo as diretrizes da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology, the Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum e World Allergy Organization (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO)*, que define UC como o aparecimento de urticária e/ou angioedema com duração ≥ 6 semanas (ZUBERBIER *et al.*, 2022);
3. Relato de pelo menos duas consultas em prontuário médico;
4. Critérios clínicos e laboratoriais disponíveis nos prontuários.

Os critérios de exclusão foram:

1. Pacientes com idade menor que 12 anos;
2. Pacientes que não preencheram critério para UC, ou com outros diagnósticos;
3. Pacientes que não tenham feito seguimento;
4. Informações insuficientes no prontuário médico.

3.3 Dados demográficos e características clínicas

Foram reunidos dados sobre gênero, idade atual, idade do início dos sintomas, idade do diagnóstico e duração da doença; presença de angioedema associado à urticária; presença concomitante de UCInd. Foi explorada a presença de história pessoal de doenças alérgicas (asma, dermatite atópica, rinite alérgica), doenças autoimunes (incluindo doenças da tireoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, vitiligo, psoríase, síndrome do anticorpo anti-fosfolípide (SAAF), trombocitopenia autoimune e febre reumática), neoplasias e outras comorbidades. Foram observadas também presença de história familiar de doenças alérgicas e de urticária/angioedema, e piora dos sintomas quando feito uso de AINEs (Doença Cutânea Exacerbada por Anti-inflamatórios).

3.4 Exames laboratoriais

Foram realizados nos Laboratórios de Fluidos orgânicos, Imunologia Clínica, Bioquímica, Hematologia, Sorologia, *Screening*/Tireoide e Toxicologia do HCFMRP-USP, seguindo protocolos de rotina destes laboratórios, na maior parte dos casos. Ocasionalmente, foram registrados resultados de exames realizados em outros laboratórios. Os parâmetros laboratoriais incluídos foram:

- IgE total (elevada ≥ 100 UI/ml);
- Anticorpo antinuclear (FAN) e padrões apresentados (título $\geq 1:160$) (CRUVINEL *et al.*, 2019);
- Hormônio estimulador da tireoide (TSH) (0,4-4 uIU/ml), anticorpo antitireoglobulina (anti-TG) (normal < 40 UI/ml) e anti-TPO (normal < 35 UI/ml);
- Componentes do complemento C3 (valor de referência 0,9-1,8g/L) e C4 (valor de referência 0,1-0,4g/L) no soro;
- Sorologia para HIV (vírus da imunodeficiência humana), sífilis e hepatites;

- Rotina de urina (alterações sugestivas de infecção urinária como leucocitúria, nitritos, bactérias; presença de proteinúria, ou outras alterações);
- Eletroforese de proteínas plasmáticas (alterada: fração gama aumentada ou pico monoclonal);
- Parasitológico de fezes (PPF);
- Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (valores de referência, homem: até 38 U/L; mulher até 32U/L) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (homem: até 41 U/L; mulher 31 U/L);
- Hemograma completo incluindo avaliação de eosinofilia ($\geq 500/\text{mm}^3$ e/ou 5%) e eosinopenia ($< 40/\text{mm}^3$);
- Ureia (valor de referência 10-50mU/dL) e creatinina séricas (valores de referência, homem: 0,7-1,2mU/dL; mulher: 0,5-0,9mU/dL);
- Velocidade de hemossedimentação (VHS) (valores de referência, homem: 0-15mm/1hora; mulher 0-20mm/1hora);
- Quantificação de D-dímero (normal $\leq 500\text{ng/ml}$) (ASERO, 2020);
- Dosagem de IgE específica (negativo $< 0,1 \text{ kU/L}$): realizada em laboratórios externos (não disponível no HCFMRP-USP) em pacientes selecionados, quando não foi possível a realização de teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata

Para os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (designados neste documento como testes cutâneos), foram utilizados extratos de alérgenos inalantes: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*), baratas (*Blattella germanica*, *Periplaneta americana*), gato, cachorro, fungos (*Alternaria sp*, *Cladosporium sp*, *Helminthosporium sp*, *Aspergillus mix*, *Penicillium sp*, mistura de fungos, *Fusarium sp*, *Trichophyton sp*, *Candida sp*), pólen de gramíneas (grama batatais e mistura de gramas) e pólenes de árvores (mistura de árvores). Além disso, foram também utilizados extratos de alérgenos alimentares: ovo, leite de vaca, trigo, soja, amendoim, peixe, camarão e frutos do mar. Eventualmente, outros alérgenos

foram testados, de acordo com a história do paciente. Os extratos eram da empresa *Greer Laboratories*, sendo incluídos controles positivos (histamina) e negativos (solução salina) em todos os testes. Os pacientes foram instruídos a suspender o uso de AH por pelo menos sete dias antes da realização do teste. Testes cutâneos de puntura (*Prick tests*) foram realizados com aplicação do extrato na epiderme com lanceta estéril individual, e foram classificados positivos quando houve aparecimento de pápula ≥ 3 mm de diâmetro em relação ao controle negativo, acompanhada de eritema, 15 minutos após a aplicação do extrato.

Teste cutâneo do soro autólogo

Para o TSA foi coletado sangue do paciente em tubo estéril sem aditivos, mantido por 30 minutos em repouso em temperatura ambiente para separação do soro. Após centrifugação por 10 minutos, 0,05 ml de soro autólogo foi aplicado no paciente por via intradérmica, e a leitura realizada após 30 minutos. O controle negativo foi feito com 0,05 ml de solução salina injetado por via intradérmica, e o controle positivo foi realizado por puntura com histamina (KONSTANTINO *et al.*, 2009). O teste foi considerado positivo quando a diferença entre o diâmetro médio da pápula com soro autólogo e com solução salina foi $\geq 1,5$ mm, e a pápula com soro autólogo foi acompanhada de eritema (Figura 2).

Figura 2 - Teste cutâneo do soro autólogo (TSA) em adolescente de 17 anos, do gênero masculino, com urticária crônica espontânea.



Fonte: Reproduzido de "Condutas em Pediatria", Eds. Marisa Mussi & Virginia P L Ferriani, Editora Atheneu, 2019, com permissão.

Parâmetros sugestivos de autoimunidade

Parâmetros sugestivos de autoimunidade foram definidos como a presença de pelo menos um dos testes: TSA positivo, presença de anticorpos antitireoide (AAT, anti-TPO e/ou anti-TG), e FAN positivo com título igual ou superior a 1:160 (SCHOEPKE *et al.*, 2019).

*Testes de provocação para urticária crônica induzida (MAGERL *et al.*, 2016)*

Os testes de provocação estão padronizados para os seguintes tipos de UCInd: dermatografismo sintomático, frio, calor, pressão tardia, solar, vibratória e colinérgica. No presente estudo, confirmou-se UCInd, quando possível, utilizando os seguintes testes de provocação:

- Dermatografismo sintomático: na região do antebraço do(a) paciente é aplicada uma força mecânica moderada na pele com um objeto de ponta romba ou com o dispositivo FricTest®. Após 10 minutos, o local é avaliado para presença de urticária e/ou prurido (Figuras 3 e 4).

Figura 3 - Dispositivo FricTest® usado para o diagnóstico de dermatografismo



Fonte: (SCHOEPKE, [s.d.])

Figura 4 - Dermografismo positivo, utilizando o dispositivo Frictest®. Formação de pápulas nas áreas de atrito, acompanhadas de eritema, após 10 minutos da aplicação do teste



Fonte: Arquivo pessoal da autora

- Urticária de pressão tardia: na região do antebraço ou ombro é colocado um peso (8 kg com 3 cm de largura) por 15 minutos. Após 4-6 horas da retirada, o local é avaliado para presença de edema e eritema, com a solicitação de que o paciente tire foto do resultado e traga na consulta seguinte (Figuras 5 e 6).

Figura 5 - Teste de provocação para diagnóstico de urticária de pressão tardia



Fonte: Arquivo pessoal Dra. Janaina Michelle Lima Melo

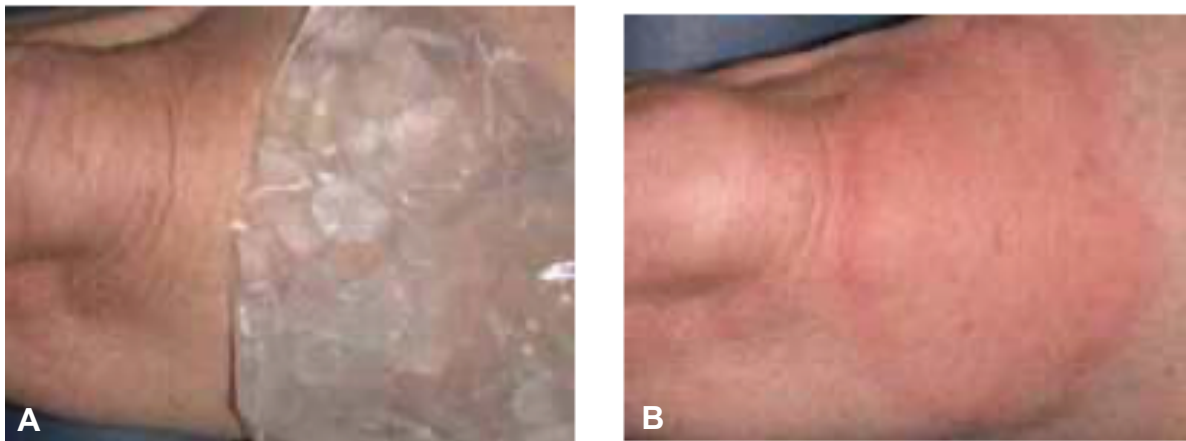
Figura 6 - Urticária de pressão tardia durante viagem de carro prolongada, em que estava usando short muito justo - surgimento das lesões quatro horas após, com dor local



Fonte: Arquivo pessoal da Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

- Urticária ao frio: na região do antebraço do(a) paciente é colocado um cubo de gelo ou gelo reutilizável em sacola plástica por cinco minutos em contato com a pele. Após 10 minutos o local é avaliado para presença de urticária (Figura 7).

Figura 7 - Teste do cubo do gelo: **(A)** Durante o contato do gelo com a pele; **(B)** Resultado positivo após 10 minutos



Fonte: Arquivo pessoal da Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

- Urticária ao calor: na região do antebraço é colocado uma fonte de calor (copo de vidro com água aquecida no micro-ondas) por 5 minutos em contato com a pele. Após 10 minutos, o local é avaliado para presença de urticária (Figura 8).

Figura 8 - Teste de contato ao calor: **(A)** Durante o contato do calor com a pele; **(B)** Resultado positivo após 10 minutos



Fonte: Arquivo pessoal da Dra. Janaina Michelle Lima Melo

- Urticária aquagênica: é aplicada uma compressa de tecido embebido com água em temperatura ambiente por 20 minutos, e após é avaliada a presença de urticária (ROTHBAUM; McGEE, 2016).

Para o diagnóstico de urticária solar e urticária colinérgica foi considerada a história clínica. Urticária solar foi determinada quando houve presença de história de prurido e urticas após exposição solar, em mais de uma ocasião. Urticária colinérgica foi diagnosticada pela presença de micropápulas de aspecto característico com hiperemia e prurido, difusas (Figura 8), ocasionalmente associadas a angioedema de face, as quais foram desencadeadas por exercício físico, permanência em ambientes quentes, banhos quentes, e podendo ter associação com sintomas sistêmicos como dispneia, taquicardia, síncope e hipotensão, que foram também registrados. Não houve caso de suspeita de urticária vibratória entre os pacientes do estudo.

Figura 9 - Urticária colinérgica em adolescente de 16 anos, após caminhada a passos rápidos

Fonte: Reproduzido de “Conduitas em Pediatria”, Eds. Marisa Mussi & Virginia P L Ferriani, Editora



Atheneu, 2019, com permissão.

Biópsia de pele

Biópsia de pele foi realizada pela equipe da Dermatologia em ambulatório apropriado, após assepsia e anestesia local, com retirada do material pela técnica *punch*. O material foi enviado para o Serviço de Patologia (SERPAT) do HCFMRP-USP, onde foram realizadas histopatologia e imunofluorescência para pesquisa de depósitos de imunoglobulinas e complemento, e descrição dos achados das biópsias cutâneas.

3.5 Avaliação da atividade da doença e da qualidade de vida nos pacientes com urticária crônica

Questionários padronizados, do tipo PROMs, para avaliar atividade e controle da doença e impacto na qualidade de vida foram utilizados. O UAS7 (Anexo A) é um escore realizado pelo próprio paciente, com registro diário do número de urticas e intensidade do prurido nos sete dias que antecedem a consulta. O valor máximo possível do UAS7 é 42, e considera-se um escore menor ou igual a 6 como indicativo de bom controle da doença.

O UCT (Anexo B), elaborado para avaliar o controle de doença, é de fácil realização, e ajuda a determinar o nível de controle da urticária e avaliar possíveis mudanças no tratamento. Consiste de quatro questões relativas a sintomas apresentados nas últimas quatro semanas, com valores de 0 a 16 pontos, e é aplicado de rotina em todas as consultas de ambulatório realizadas. Valores maiores ou iguais a 12 indicam bom controle da UC, e menores que este valor estão associados a

sintomas mais intensos. Já foi realizada a validação para o português do Brasil (DORTAS *et al.*, 2020).

O CU-Q2oL (Anexo C) pode ser usado tanto para estimar o comprometimento geral da qualidade de vida do paciente, como para avaliar domínios específicos. O CU-Q2oL foi validado para o português do Brasil (DIAS *et al.*, 2011) e contém 23 questões, avaliando parâmetros nas últimas duas semanas, e é também aplicado nas consultas de ambulatório a cada seis meses. Em pacientes em que houve medidas sequenciais de UCT, UAS7 e CU-Q2oL, foi feita análise comparativa pré e pós-tratamento.

3.6 Aspectos do tratamento nos pacientes com urticária crônica

O tratamento utilizado por cada paciente, incluindo tipo, dose e resposta ao tratamento, foi analisado: anti-histamínicos anti-H1 de primeira geração, anti-histamínicos anti-H1 de segunda geração (em dose convencional e em até quatro vezes a dose) corticosteroides orais, ciclosporina, omalizumabe, metotrexato, dapsona, antileucotrieno, hidroxicloroquina e doxepina.

A resposta ao tratamento com omalizumabe foi avaliada de forma detalhada, sobretudo em termos de tempo para atingir o controle dos sintomas. Foram definidos quantos pacientes apresentaram resposta ao omalizumabe no primeiro mês de tratamento, quantos tiveram melhora entre a segunda e terceira aplicação, e entre a quarta e sexta aplicação. Respondedores completos foram definidos pelo UAS7 ≤ 6 ou UCT ≥ 12 , e caso não fossem realizados os PROMs, ponderou-se a avaliação subjetiva do paciente. Respondedores parciais foram definidos pela melhora nos PROMs, entretanto sem atingir UAS7 ≤ 6 ou UCT ≥ 12 , ou considerou-se avaliação subjetiva do paciente. Não-respondedores foram definidos como aqueles pacientes que exibiram valores de UAS7 maiores e UCT menores que os iniciais, não obtiveram resposta clínica ou apresentaram piora com o uso. Além disso, foram avaliadas as medicações suplementares utilizadas pelos pacientes antes e depois da introdução do omalizumabe; e resposta clínica em relação ao angioedema e à UCInd associadas. Para pacientes atualmente em uso do omalizumabe foi avaliado o controle da doença,

e para aqueles em que o omalizumabe foi descontinuado, foram avaliados o motivo da suspensão e o controle da doença após a suspensão da medicação.

3.7 Definição de endótipos de urticária crônica: Tipo I (autoalérgica), Tipo IIb (autoimune), sobreposição Tipo I/Tipo IIb, Não-Tipo I ou Tipo IIb

Uma proposta de caracterização de endótipos de UC utilizando parâmetros disponíveis na prática foi desenvolvida no presente estudo. Endótipos de UC foram atribuídos aos pacientes, incluindo Tipo I se apresentassem pelo menos uma das seguintes características: doença alérgica associada (asma, rinite, dermatite atópica); IgE total ≥ 100 UI/mL; testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos para alérgeno(s) inalante(s); Tipo IIb, se apresentassem pelo menos um dos aspectos: doença autoimune; TSA positivo; presença de AAT; e FAN positivo (título $\geq 1:160$); sobreposição Tipo I/Tipo IIb, se apresentassem aspectos de ambos os tipos; e não-Tipo I ou Tipo IIb, na ausência de qualquer uma das características dos dois tipos.

3.8 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, número de protocolo 82879318.7.0000.5440 (Anexo D). Foi solicitada a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo com análise de prontuários de alguns pacientes que tiveram acompanhamento clínico há anos atrás.

Armazenamento dos dados

Todos os dados foram armazenados na plataforma REDCap (HARRIS *et al.*, 2009, 2019) e avaliados comparativamente.

3.9 Análise estatística

Os resultados estão apresentados como média e desvio padrão ou mediana para variáveis contínuas, e número (%) para variáveis categóricas. Os testes de Kruskal-Wallis ou de Wilcoxon foram utilizados para comparar variáveis contínuas. O teste exato de Fisher foi usado para analisar as variáveis categóricas.

4. Resultados

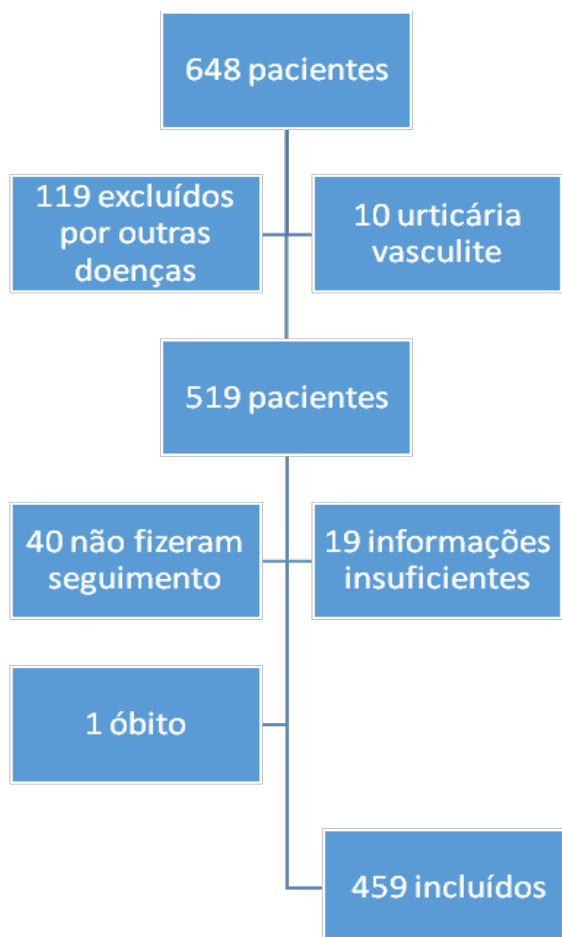
4.1 Características da população estudada

Foram analisados 648 prontuários, sendo 119 pacientes excluídos por apresentarem outras condições clínicas, sem critérios diagnósticos para UC (Tabela 1), e 10 pacientes excluídos por terem sido diagnosticados com UV. As características do grupo de pacientes com UV serão apresentadas separadamente do grupo com UC. Dentre os pacientes que apresentaram UC, 40 foram excluídos por perda de seguimento, 19 por terem informações insuficientes no prontuário e um por óbito. O grupo final de estudo foi, então, constituído por 459 pacientes (Figura 10).

Tabela 1 - Diagnóstico em pacientes excluídos do estudo

Diagnóstico em pacientes excluídos do estudo (n = 129)	n	%
Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais	27	20,9%
Dermatite atópica	15	11,6%
Urticária aguda	14	10,8%
Dermatite de contato	13	10%
Prurido	11	8,5%
Urticária vasculite	10	7,7%
Angioedema hereditário	7	5,4%
Alergia alimentar	6	4,6%
Angioedema por inibidor da ECA*	6	4,6%
Angioedema fixo a esclarecer	2	1,5%
Edema cervical a esclarecer	2	1,5%
LES	2	1,5%
Hipersensibilidade a antibiótico	2	1,5%
Anafilaxia por veneno de inseto himenóptero	2	1,5%
Síndrome autoinflamatória: <i>CINCA syndrome</i>	1	0,7%
Síndrome autoinflamatória familiar ao frio	1	0,7%
Foliculite	1	0,7%
Penfigoide bolhoso	1	0,7%
Síndrome látex-fruta	1	0,7%
Hipersensibilidade a outros medicamentos	1	0,7%
Mastocitose cutânea	1	0,7%
Linfoma cutâneo	1	0,7%
Líquen simples crônico	1	0,7%
Edema tardio, intermitente e persistente com uso de ácido hialurônico	1	0,7%

ECA= Enzima conversora de angiotensina; **CINCA syndrome**= *Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome* (Síndrome Neurológica Cutânea Articular Infantil Crônica).

Figura 10 - Fluxograma da inclusão e exclusão de pacientes no presente estudo

4.2 Dados demográficos dos pacientes com urticária crônica

Dos 459 pacientes estudados, 90,1% apresentaram UCE, sendo associada à UCInd em 27,4% dos casos, e 9,8% apresentaram UCInd. O grupo UCE associado à UCInd apresentou tempo de doença superior aos demais grupos (média 10,5 anos; $p=0,03$). A presença de angioedema foi menos frequente no grupo UCInd quando comparado aos demais grupos (24,4%; $p<0,01$). Os parâmetros demográficos e as características clínicas dos pacientes do estudo estão apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2 - Parâmetros demográficos de pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)

Parâmetro		Todos n = 459	UCE n = 288	UCE+UCInd n = 126	UCInd n = 45	Valor de p
Idade, anos	Média	42,9 (±16,2)	43,1 (±16,8)	44,1 (±14,1)	37,9 (±16,3)	0,06 §
	Mediana	42 (30-54)	41 (29-56)	43 (33-53)	37 (24-48)	
Sexo	Feminino	372 (81%)	233 (80,9%)	104 (85,5%)	35 (77,8%)	0,75 #
	Masculino	87 (19%)	55 (19,1%)	22 (17,5%)	10 (22,2%)	
Idade do início dos sintomas, anos	Média	34,1 (±16,5)	35,1 (±17,1)	33,6 (±15,4)	29,2 (±15,6)	0,12 §
	Mediana	33 (21-45)	33,5 (21-47)	33 (23-43)	30 (16-39)	
	Faixa (anos)	2-86	2-86	4-74	3-64	
Tempo de doença, anos	Média	8,7 (±8,6)	7,9 (±8)	10,5 (±10)	8,6 (±7,5)	0,03 §
	Mediana	6 (3-10)	6 (3-10)	7,5 (4-13)	6 (3-10)	
	Faixa (anos)	0-57	0-57	0-46	2-33	
Tempo de acompanhamento, meses	Média	39,1 (±39,6)	38,9 (±38,7)	44,6 (±33,5)	36,4 (±34,1)	0,39 §
	Mediana	26 (12-56)	25 (11-56)	30 (16-13)	26 (12-54)	
	Faixa (meses)	0-250	0-250	0-46	2-33	

Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

§Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis; #Teste exato de Fisher.

Tabela 3 - Características clínicas de pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)

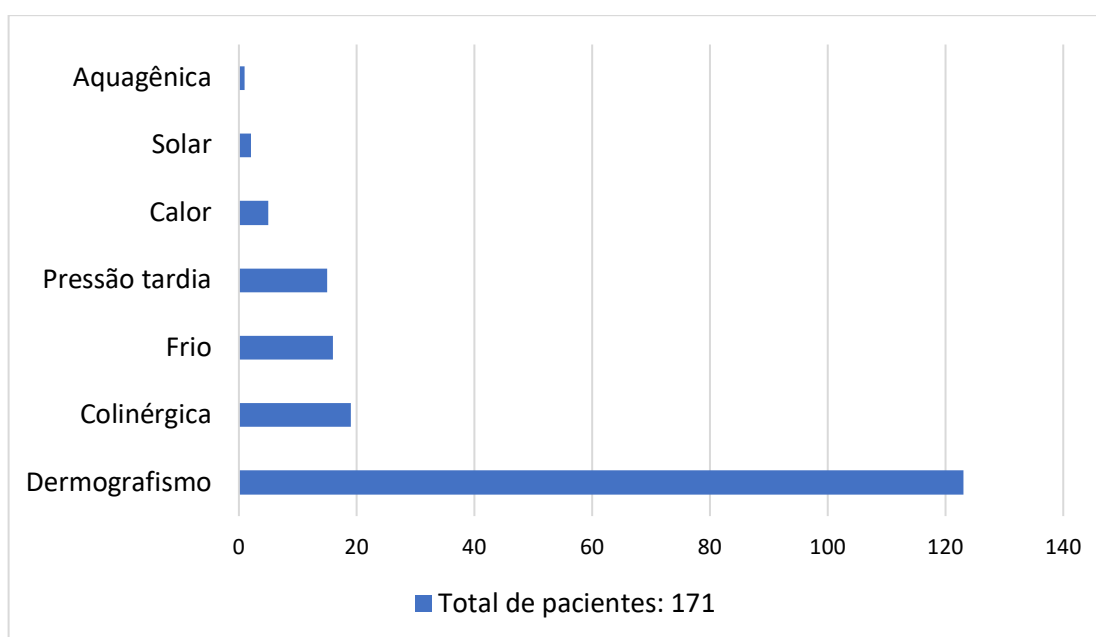
Característica clínica		Todos n = 459	UCE n = 288	UCE+UCInd n = 126	UCInd n = 45	Valor de p#
Presença de angioedema	Associado à urticária	306 (66,7%)	205 (71,2%)	90 (71,4%)	11‡ (24,4%)	<0,01
	Isolado	20 (4,4%)	20 (6,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Sem angioedema	133 (28,9%)	63 (21,9%)	36 (28,6%)	34 (75,6%)	
Antecedentes pessoais de doenças alérgicas		230 (50,1%)	137 (47,6%)	67 (53,2%)	26 (57,8%)	0,60
Antecedentes familiares de doenças alérgicas		151 (32,9%)	91 (31,6%)	45 (35,7%)	15 (33,3%)	0,93
Antecedentes familiares de urticária/angioedema		56 (12,2%)	42 (14,6%)	12 (9,5%)	2 (4,4%)	0,28
Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata	Positivo para aeroalérgenos	267/380 (70,3%)	172/241 (71,4%)	70/105 (66,7%)	25/34 (73,5%)	0,63
	Negativo	113/380 (29,7%)	69/241 (28,6%)	35/105 (33,3%)	9/34 (26,5%)	
História de reações com AINEs		97 (21,1%)	60 (20,8%)	31 (24,6%)	6 (13,3%)	0,14

Resultados apresentados como n (%); #Teste exato de Fisher; ‡ Sete pacientes com urticária ao frio, incluindo seis com anafilaxia ao frio. Um paciente cada com urticária de pressão, urticária colinérgica, urticária ao calor e urticária solar; **AINEs**= anti-inflamatórios não esteroidais.

4.3 Presença de urticária crônica induzida

Observou-se que 171 pacientes (37,3%) apresentaram algum tipo de UCInd, incluindo alguns que apresentaram associação de mais de um tipo de UCInd (Figura 11). O dermatografismo foi o tipo mais frequente de UCInd, presente em 123 pacientes (71,9%), sendo confirmado em 98 destes por teste de provocação. Urticária colinérgica ocorreu em 19 pacientes (11,1%), não sendo realizado teste de provocação em nenhum paciente. Urticária ao frio foi constatada em 16 pacientes (9,4%), incluindo oito com anafilaxia associada. Dessa forma, optou-se pela não realização do teste de provocação pelo risco ao paciente. Urticária de pressão tardia esteve presente em 15 pacientes (8,8%), sendo dois confirmados por teste de provocação. Urticária ao calor foi presente em cinco pacientes (2,9%), sendo demonstrada em dois por teste de provocação. Urticária solar foi vista em dois pacientes (1,2%), mas em nenhum paciente foi confirmada por teste de provocação. Urticária aquagênica confirmada por teste de provocação foi observada em um paciente (0,6%). Não houve pacientes com urticária vibratória ou de contato.

Figura 11 - Distribuição dos pacientes com urticária crônica induzida (UCInd)



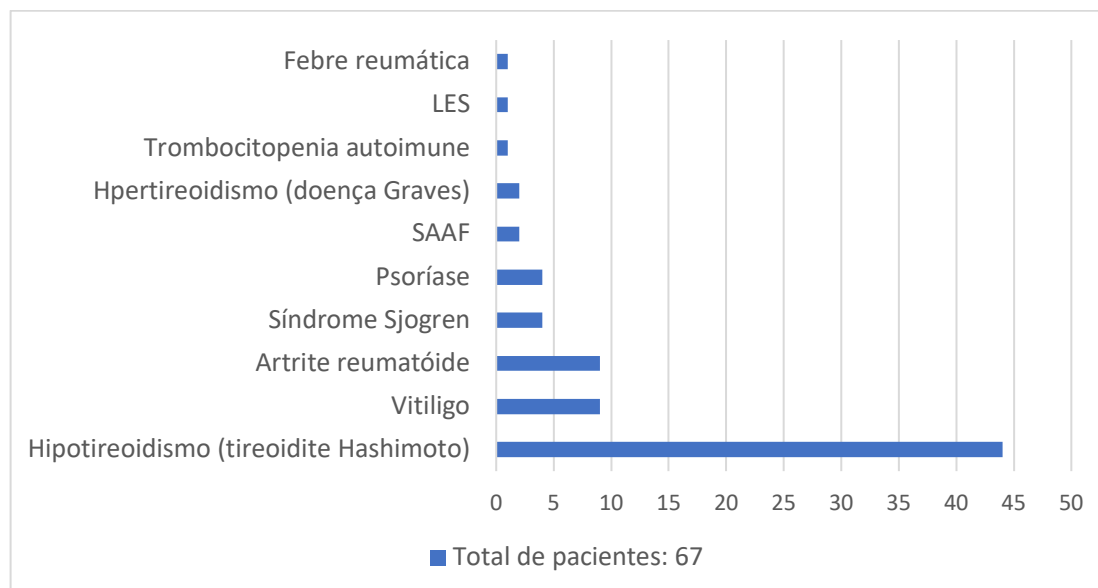
4.4 Presença de comorbidades

Duzentos pacientes (43,8%) não relatavam comorbidades associadas à UC. Por outro lado, 123 (26,9%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica; 90 (19,6%) transtornos psiquiátricos; 67 (14,7%) doenças autoimunes; 64 (14%) onicomicose; 52 (11,4%) diabetes mellitus tipo 2; 21 (4,6%) fibromialgia; 19 (4,2%) hipo/hipertireoidismo; 14 (3,1%) neoplasias; dois (0,4%) beta-talassemia; e um paciente cada (0,2%) HIV, hepatite B, hepatite C, hepatite crônica medicamentosa, cirrose hepática e epilepsia.

Dos 14 pacientes com diagnóstico de neoplasias, quatro (30,8%) apresentaram neoplasia de mama ou tireoide; dois (15,4%) neoplasia de pulmão, sendo que um paciente apresentou metástase para a paratireoide e um metástase óssea; e um paciente (7,7%) cada apresentou neoplasia de próstata, útero, linfoma e cérebro. Desses, oito pacientes (57,1%) tiveram diagnóstico e tratamento adequados antes do início do quadro de UC; cinco (42,8%) durante o seguimento de UC; e um paciente (7,1%) após o seguimento. Dos que tiveram diagnóstico durante o seguimento, correspondendo a 1,1% do grupo total de pacientes, dois obtiveram melhora da UC com o tratamento da neoplasia.

Verificou-se que 67 (14,6%) pacientes apresentavam doença autoimune associada à UCE, com ou sem UCInd (Figura 12). Dentre estes, 44 (65,7%) apresentavam hipotireoidismo (tireoidite de Hashimoto), nove (13,4%) vitiligo, nove (13,4%) artrite reumatoide, quatro (6%) psoríase, dois (3%) SAAF, dois (3%) hipertireoidismo (doença de Graves), um paciente (1,5%) trombocitopenia autoimune, um (1,5%) LES, e um (1,5%) febre reumática. Naqueles com UCInd, exclusivamente, não houve nenhum paciente com doenças autoimunes. Dentre todos aqueles com doenças autoimunes, 42 (65,6%) já tinham o diagnóstico antes do início dos sintomas de UC.

Figura 12 - Frequência de doenças autoimunes concomitantes em pacientes com urticária crônica



LES= Lúpus Eritematoso sistêmico; **SAAF**= Síndrome do anticorpo antifosfolípide.

4.5 Presença de parâmetros sugestivos de autoimunidade

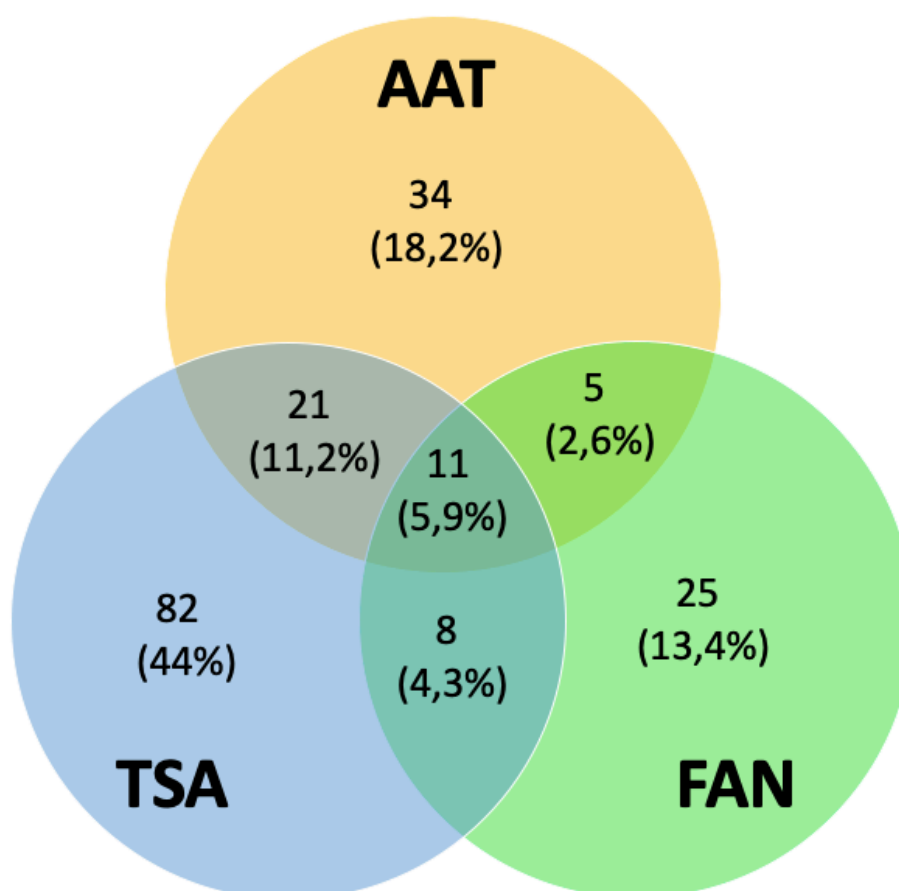
Parâmetros sugestivos de autoimunidade, definidos neste estudo como TSA positivo, presença de AAT e FAN positivo com título $\geq 1:160$, foram avaliados em 455/459 dos pacientes (99,1%). Destes, 186 (40,8%) apresentaram pelo menos um dos testes positivos. Pacientes com UCE, associada ou não à UCInd, tiveram frequência maior de pelo menos um parâmetro sugestivo de autoimunidade do que aqueles que apresentaram UCInd isoladamente (UCE 42,3% *versus* UCE+UCInd 44,8% *versus* UCInd 20,4%, $p=,01$). A presença de TSA e AAT foi mais frequente nos grupos UCE e UCE + UCInd, quando comparados ao grupo UCInd, enquanto que a frequência de FAN positivo não mostrou diferença entre os grupos (Tabela 4). Observou-se padrão variável de positividade aos testes realizados, e apenas 11/186 (5,9%) pacientes apresentaram positividade aos três testes (Figura 13).

Tabela 4 - Parâmetros sugestivos de autoimunidade em pacientes com urticária crônica (UC) e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)

	Todos n = 459	UCE n = 288	UCE+UCInd n = 126	UCInd n = 45	Valor de p [#]
Pelo menos um dos testes positivo	186/455 (40,8%)	121/286 (42,3%)	56/125 (44,8%)	9/44 (20,4%)	0,01
Teste cutâneo do soro autólogo (TSA)	122/276 (44,2%)	77/168 (45,8%)	40/84 (47,6%)	5/24 (20,8%)	0,04
Anticorpos antitireoide (AAT)	71/449 (15,8%)	55/282 (19,5%)	14/124 (11,2%)	2/43 (4,6%)	<0,01
Anticorpo antinuclear (FAN) [*]	49/442 (11%)	33/278 (11,8%)	13/121 (10,7%)	3/43 (6,9%)	0,72

#Teste exato de Fisher; *Título igual ou superior a 1:160.

Figura 13 - Parâmetros sugestivos de autoimunidade



4.6 Outros parâmetros laboratoriais

Os valores de Dímero D se revelaram superiores nos pacientes com UCE associada à UCInd, em comparação aos demais grupos ($p < 0,01$). Na Tabela 5 está apresentada a análise dos demais parâmetros imunológicos e inflamatórios.

Tabela 5 - Parâmetros imunológicos e inflamatórios em pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)

Parâmetro		Todos n = 459	UCE n = 288	UCE+UCInd n = 126	UCInd n = 45	Valor de p
IgE total	Presença de IgE total aumentada (≥ 100 UI/ml)	278/437 (63,3%)	176/272 (64,7%)	77/122 (63,1%)	25/43 (58,1%)	0,69 #
	Média da IgE total, UI/ml	304,4 (± 488)	321 (± 534)	244 ($\pm 258,9$)	367,8 (± 652)	0,91 §
	Mediana da IgE Total, UI/ml	156 (58-345)	158 (59-348)	160 (57-343)	125 ($\pm 50,6-353$)	
	Faixa de valores da IgE total, UI/ml	2-4.410	2-4.410	2,1-1.349	6,5-3.085	
Dímero D	Dímero D aumentado (≥ 500 ng/ml)	73/116 (62,9%)	42/66 (63,6%)	20/36 (55,5%)	11/14 (78,5%)	0,33 #
	Média de valores de Dímero D, ng/ml	560 ($\pm 582,2$)	521,8 ($\pm 452,1$)	729,1 (± 812)	307,1 ($\pm 208,5$)	<0,01 §
	Mediana de valores de Dímero D, ng/ml	380 (260-590)	395 (260-580)	465 (305-800)	255 (180-280)	
	Faixa de valores de Dímero D, ng/ml	80-4.380	80-2.2720	120-4.380	90-840	
Eosinófilos	Presença de eosinofilia (≥ 500 /mm ³ e/ou 5%)	45/451 (9,8%)	30/284 (10,5%)	9/123 (7,3%)	4/44 (9%)	0,64 #
	Média do número de eosinófilos/mm ³	196,8 (± 170)	198,7 ($\pm 183,4$)	196,5 ($\pm 152,2$)	185,2 ($\pm 127,8$)	0,96 §
	Mediana do número de eosinófilos/mm ³	200 (100-300)	200 (100-300)	122 (100-300)	100 (100-200)	
	Faixa de valores de eosinófilos/mm ³	0-1.500	0-1.500	0-900	0-600	
VHS valores aumentados		101/420 (24%)	70/265 (26,4%)	23/116 (19,8%)	8/39 (20,5%)	0,35 #

Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

#Teste exato de Fisher; §Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Níveis diminuídos de C3 e C4 foram vistos em 14/420 pacientes (3,3%) e em 3/420 pacientes (0,7%), respectivamente. Alterações na eletroforese de proteínas, com fração gama aumentada ou pico monoclonal foram encontradas em 7/231 pacientes (3%). Função renal diminuída foi verificada em 4/434 pacientes (0,9%), e aumento de enzimas hepáticas em 26/446 (5,8%) pacientes. Anormalidades na rotina de urina foram notadas em 81/413 pacientes (19,6%): 54 pacientes com alterações sugestivas de infecção urinária (leucocitúria, nitritos, bactérias); 17 pacientes com presença de

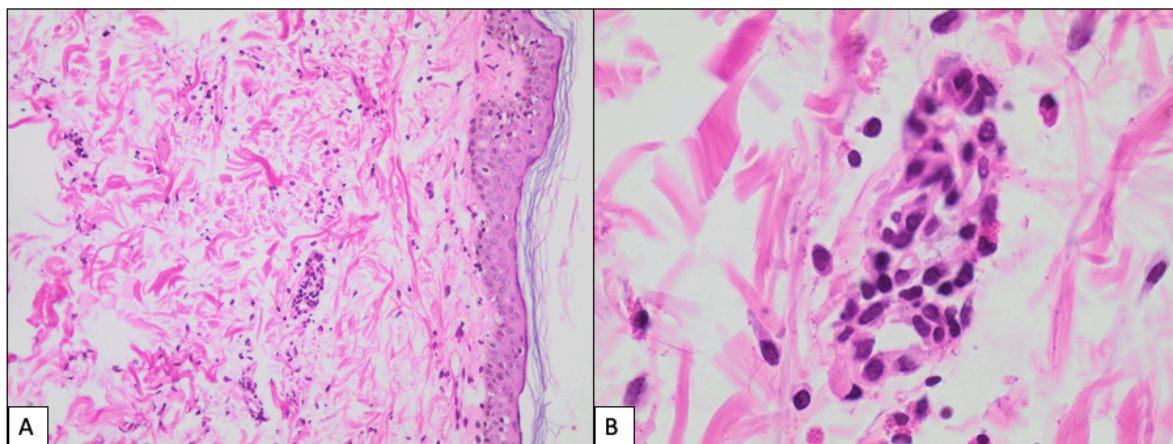
proteinúria e 10 com outras alterações. Estas alterações, encontradas em pequena percentagem de pacientes, foram interpretadas de acordo com o quadro clínico, e consideradas no manejo de cada paciente.

Um paciente foi diagnosticado com Hepatite B, um com Hepatite C e um com HIV, sendo tratados previamente ao início dos sintomas de UC. Dois pacientes foram positivos para sífilis durante o período do estudo, incluindo um paciente que realizou tratamento com penicilina benzatina e apresentou melhora dos sintomas de UC, e um que realizou tratamento com doxiciclina, sem melhora da UC. Dois pacientes apresentaram *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) e três *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) em PPF. Destes, um paciente com *G. lamblia* e dois pacientes com *S. stercoralis* realizaram tratamento específico e apresentaram melhora dos sintomas de UC, incluindo resolução completa em um dos pacientes após tratamento de *S. stercoralis* com tiabendazol. Dessa forma, notou-se possível associação causal de UC com infecção em 4/459 pacientes (0,87%), evidenciada pela melhora ou resolução completa da UC após o tratamento efetivo da infecção.

4.7 Achados histopatológicos em biópsias de pele

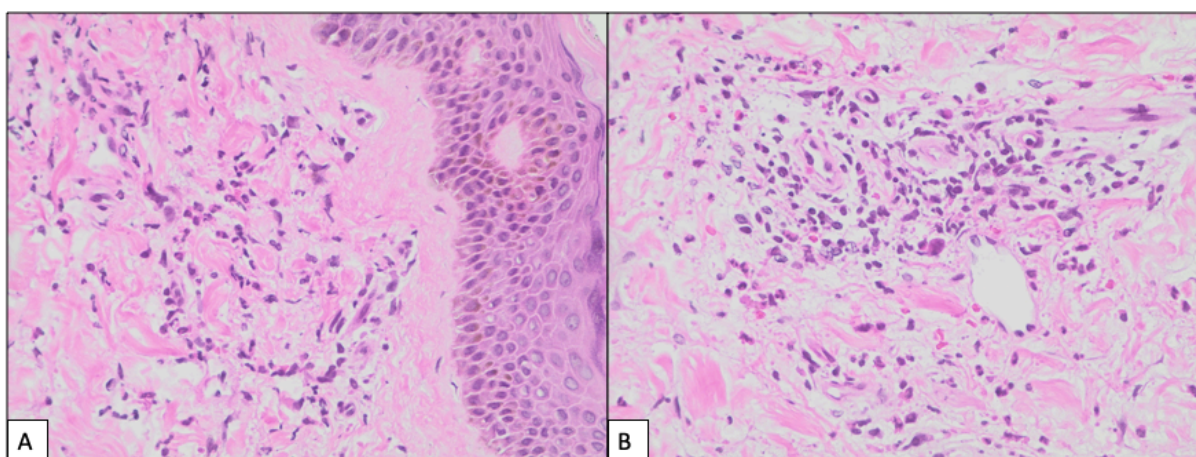
Durante o seguimento, 34 (7,4%) pacientes realizaram biópsia de pele para investigação diagnóstica, com confirmação do diagnóstico de urticária. Achados na biópsia demonstraram presença de muitos eosinófilos em 15 pacientes (45,5%); linfócitos em 12 (36,4%); poucos eosinófilos em 10 (30,4%); neutrófilos em nove (27,3%); infiltrado inflamatório não especificado em três (9,1%); infiltrado linfohistiocitário em três (9,1%); infiltrado linfoplasmocitário em um paciente (3%); e ausência de alterações em dois pacientes (6,1%) (Figuras 14 a 16).

Figura 14 - Lâmina de biópsia cutânea em paciente com UC demonstrando infiltrado eosinofílico. **(A)** Corte histológico de pele em menor aumento (4x) mostra infiltrado inflamatório contendo linfócitos e eosinófilos. **(B)** Ao maior aumento (100x) notam-se frequentes eosinófilos, alguns em de granulação



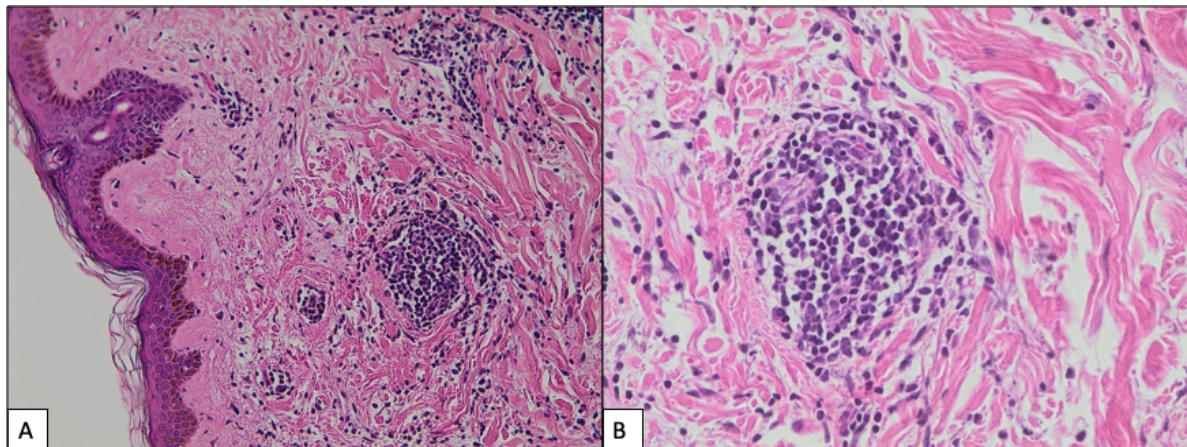
Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Sebastião Antonio de Barros Junior, Departamento de Patologia.

Figura 15 - Lâmina de biópsia cutânea em paciente com UC demonstrando infiltrado neutrofilico. **(A)** No menor aumento (10x), apresenta-se pele com leve infiltrado inflamatório misto ao redor de vasos capilares. **(B)** Ao maior aumento (40x), o infiltrado inflamatório constitui-se predominantemente por linfócitos e neutrófilos



Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Sebastião Antonio de Barros Junior, Departamento de Patologia

Figura 16 - Lâmina de biópsia cutânea em paciente com UC demonstrando infiltrado linfocítico. **(A)** No menor aumento (4x), apresenta-se um corte histológico de pele com moderado infiltrado inflamatório linfocítico perivascular. **(B)** Ao maior aumento (60x), o infiltrado é mononuclear, com linfócitos e raros histiócitos



Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Sebastião Antonio de Barros Junior, Departamento de Patologia.

4.8 Tratamento dos pacientes com urticária crônica com anti-histamínicos de segunda geração

Os AH de segunda geração foram utilizados por 454/459 pacientes (98,9%). A Tabela 6 mostra as doses de AH de segunda geração utilizadas por pacientes com UC e subgrupos. O tempo de seguimento nos pacientes com doses maiores de AH foi superior ao grupo que utilizou doses habituais de AH ($p < 0,01$) (Tabela 7). Dentre as características clínicas e imunológicas, presença de UCInd ($p = 0,02$), concomitância com doenças autoimunes ($p = 0,02$), uso de corticoide oral por tempo maior que 15 dias ($p < 0,01$), frequência de TSA positivo e presença de AAT foram maiores no grupo em uso de doses elevadas de AH, quando comparado ao grupo que usou doses habituais de AH (Tabelas 8 e 9).

Tabela 6 - Uso de anti-histamínicos (AH) de segunda geração em pacientes com urticária crônica e subgrupos de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), urticária crônica espontânea associada à urticária crônica induzida (UCE + UCInd) e urticária crônica induzida (UCInd)

Dose AH	Todos n = 454*	UCE n = 285	UCE+UCInd n = 124	UCInd n = 45	Valor de p [#]
AH dose regular	142 (31,2%)	101 (35,4%)	27 (21,7%)	14 (31,1%)	0,12
AH dose dobrada	178 (39,2%)	110 (38,5%)	52 (41,9%)	16 (35,5%)	
AH dose triplicada	19 (4,19%)	12 (4,2%)	5 (4%)	2 (4,4%)	
AH dose quadruplicada	115 (25,3%)	62 (21,7%)	40 (32,2%)	13 (28,8%)	

*5 pacientes não usaram anti-histamínicos de segunda geração; [#]Teste exato de Fisher.

Tabela 7 - Parâmetros demográficos em pacientes com urticária crônica em uso de dose regular *versus* dose aumentada de anti-histamínicos (AH) de segunda geração

Parâmetro		AH dose regular n = 142	AH dose duplicada, triplicada ou quadruplicada n = 312	Valor de p
Idade, anos	Média	41,8 (±15,8)	43,3 (±16,4)	0,45 &
	Mediana	42 (28-52)	41 (30-55)	
	Faixa (anos)	15-80	14-88	
Sexo	Feminino	112 (78,8%)	256 (82%)	0,43 [#]
	Masculino	30 (21,1%)	56 (17,9%)	
Idade de início dos sintomas, anos	Média	34 (±16,4)	34,1 (±16,5)	0,96 &
	Mediana	32 (21-46)	33 (22-44)	
	Faixa (anos)	2-78	2-86	
Tempo de doença, anos	Média	7,76 (±7,13)	9,23 (±9,26)	0,15 &
	Mediana	5 (3-10)	7 (3-11)	
	Faixa (anos)	0-36	0-57	
Tempo de acompanhamento, meses	Média	25,6 (±24,8)	45,3 (±40)	<0,01 &
	Mediana	17 (8-35)	34 (16,5-62)	
	Faixa (meses)	1-134	0-250	

Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

&Teste não-paramétrico de Wilcoxon; [#]Teste exato de Fisher.

Tabela 8 - Características clínicas de pacientes com urticária crônica em uso de dose regular *versus* dose aumentada de anti-histamínicos (AH) de segunda geração

Característica clínica		AH dose regular n = 142	AH dose duplicada, triplicada ou quadruplicada n = 312	Valor de p [#]
Presença de angioedema	Associado à urticária	94 (66,1%)	208 (66,6%)	0,93
	Isolado	7 (4,9%)	13 (4,1%)	
	Sem angioedema	41 (28,8%)	91 (29,1%)	
Antecedentes pessoais de doenças alérgicas		72 (50,7%)	157 (50,3%)	1,0
Antecedentes familiares de doenças alérgicas		42 (29,5%)	107 (34,8%)	0,51
Antecedentes familiares de urticária / angioedema		14 (9,8%)	42 (13,4%)	0,46
Teste cutâneo de hipersensibilidade imediate	Positivo para aeroalérgenos	87/120 (72,5%)	176 /255(69,4%)	0,56
	Negativo	33/120 (27,5%)	79/255 (30,6%)	
História de reações com AINEs		27 (19%)	70 (22,4%)	0,64
Presença de UCInd		41 (28,8%)	128 (41%)	0,02
Concomitância com doenças autoimunes		12 (8,4%)	52 (16,6%)	0,02
Uso de corticoide oral por tempo >15dias		2 (1,4%)	54 (17,3%)	<0,01
Uso de imunossupressor		1 (2,3%)	17 (5,4%)	1,0

Resultados apresentados como n (%); # Teste exato de Fisher.

Tabela 9 - Parâmetros imunológicos e inflamatórios em pacientes com urticária crônica em uso de dose regular *versus* dose aumentada de anti-histamínicos (AH) de segunda geração

Parâmetro	AH dose regular n = 142	AH dose duplicada, triplicada ou quadruplicada n = 312	Valor de p	
TSA positivo	40/90(44,3%)	80/182 (43,9%)	1,0 [#]	
FAN positivo	10/137 (7,2%)	38/300 (12,6%)	0,1 [#]	
AAT positivo	13/139 (9,3%)	56/305 (18,3%)	0,01[#]	
Pelo menos um dos testes sugestivos de autoimunidade positivo	51/140 (36,4%)	132/310 (42,5%)	0,25 [#]	
Presença de IgE total aumentada (≥100 UI/ml)	84/133 (63,1%)	190/299 (63,5%)	1,0 [#]	
IgE total	Média da IgE total, UI/ml	250,2 (±327,6)	327,6 (±546,8)	0,88 ^{&}
	Mediana da IgE total, UI/ml	152 (62,5-326)	156 (54,6-349)	
	Faixa de valores da IgE total, UI/ml	2,1-2.810	2-4.410	
Dímero D aumentado (≥500ng/ml)	20/28 (71,4%)	53/88 (60,2%)	0,37 [#]	
Dímero D	Média de valores de Dímero D, ng/ml	427,5 (±351,8)	602,4 (±634,1)	
	Mediana de valores de Dímero D, ng/ml	295 (190-500)	395 (270-650)	0,06 ^{&}
	Faixa de valores de Dímero D, ng/ml	90-1.340	80-4.380	
Presença de eosinofilia (≥500/mm ³ e/ou 5%)	15/140 (10,7%)	28/306 (9,1%)	0,61 [#]	
Eosinófilos	Média de valores de eosinófilos/mm ³	205,8 (±163,6)	192,9 (±174,5)	
	Mediana de valores de eosinófilos/mm ³	200 (100-300)	194 (100-200)	0,28 ^{&}
	Faixa de valores de eosinófilos/mm ³	0-1.100	0-1.500	
VHS valores aumentados	35/133 (26,3%)	66/282 (23,4%)	0,54 [#]	

Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

[#]Teste exato de Fisher; [&]Teste não-paramétrico de Wilcoxon.

4.9 Tratamento dos pacientes com urticária crônica com omalizumabe

Quarenta e dois pacientes receberam tratamento adicional da UC com omalizumabe, de acordo com indicações clínicas, incluindo 25 pacientes que apresentavam UCE; 14 com UCE+UCInd; e três com UCInd. A Tabela 10 mostra os parâmetros demográficos daqueles que receberam tratamento com omalizumabe quando comparados aos que não receberam este tratamento. A Tabela 11 demonstra

as características clínicas, e a Tabela 12 os parâmetros imunológicos e inflamatórios. Apenas o uso de corticoide oral por período maior que 15 dias ocorreu com maior frequência no grupo que utilizou omalizumabe ($p < 0,01$) (Tabela 11).

Tabela 10 - Parâmetros demográficos em pacientes com urticária crônica tratados, ou não, com omalizumabe

Parâmetro		Pacientes que receberam tratamento com omalizumabe (n=42)	Pacientes que não receberam tratamento com omalizumabe (n=417)	Valor de p
Idade, anos	Média	43,2 ($\pm 12,2$)	42,8 ($\pm 16,6$)	0,68 ^{&}
	Mediana	41 (35-51)	42 (29-55)	
	Faixa de idade, anos	20-70	13-88	
Sexo	Feminino	33 (78,5%)	339 (81,2%)	0,68 [#]
	Masculino	9 (21,4%)	78 (18,7%)	
Idade do início dos sintomas, anos	Média	33,4 ($\pm 13,6$)	34,2 ($\pm 16,8$)	0,92 ^{&}
	Mediana	34 (25-42)	33 (21-46)	
	Faixa, anos	5-57	2-86	

Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

[&]Teste não-paramétrico de Wilcoxon; [#] Teste exato de Fisher.

Tabela 11 - Características clínicas de pacientes com urticária crônica tratados, ou não, com omalizumabe

Parâmetro	Pacientes que receberam tratamento com omalizumabe (n=42)	Pacientes que não receberam tratamento com omalizumabe (n=417)	Valor de p
Presença de angioedema			
Associado a urticária	30 (71,4%)	276 (66,1%)	
Isolado	0	20 (4,7%)	0,42 #
Sem angioedema	12 (28,5%)	121 (29%)	
Antecedentes pessoais de doenças alérgicas	19 (45,2%)	211 (50,5%)	0,64 #
Antecedentes familiares de doenças alérgicas	11 (26,1%)	140 (33,5%)	0,16 #
Antecedentes familiares de urticária/ angioedema	4 (9,5%)	52 (12,4%)	0,21 #
Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata			
Positivo para aeroalérgenos	19/34 (55,8%)	248/346 (71,6%)	
Negativo	15/24 (44,1%)	98/346 (28,3%)	0,07 #
História de reações com AINEs	12 (28,5%)	85 (20,3%)	0,19 #
Associação com UCInd	18 (42,8%)	153 (36,6%)	0,5 #
Concomitância com doenças autoimunes	7 (16,6%)	60 (14,3%)	0,65 #
Uso de corticoide oral por tempo >15dias	24 (57,1%)	33 (7,9%)	<0,01 #
Uso de imunossupressor	11 (26,1%)	7 (1,6%)	1,0 #

Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

&Teste não-paramétrico de Wilcoxon; # Teste exato de Fisher.

Tabela 12 - Parâmetros imunológicos e inflamatórios em pacientes com urticária crônica tratados, ou não, com omalizumabe

Parâmetro	Pacientes que receberam tratamento com omalizumabe (n=42)	Pacientes que não receberam tratamento com omalizumabe (n=417)	Valor de p
TSA positivo	6/16 (37,5%)	116/260 (44,6%)	0,61 #
FAN positivo	4/39 (10,2%)	45/403 (11,1%)	1,0 #
AAT positivo	6/40 (15%)	65/409 (15,8%)	1,0 #
Pelo menos um teste para autoimunidade positivo	12/41 (29,2%)	174/414 (42%)	0,13#
Presença de IgE total aumentada (≥ 100 UI/ml)	24/41 (58,5%)	254/396 (64,1%)	0,49 #
IgE total			
Média da IgE total, UI/ml	290,6 ($\pm 500,4$)	305,9 ($\pm 487,9$)	
Mediana da IgE total, UI/ml	121 (54,6-385)	156 (58,3-344,5)	0,62 &
Faixa de valores da IgE total, UI/ml	2,14-3.085	2-4.410	
Dímero D aumentado (≥ 500 ng/ml)	6/13 (46,1%)	67/103 (65%)	0,23 #
Dímero D			
Média de valores de Dímero D, ng/ml	890,7 ($\pm 871,5$)	518,5 ($\pm 526,4$)	
Mediana de valores de Dímero D, ng/ml	530 (280-1.260)	370 (260-580)	0,16 &
Faixa de valores de Dímero D, ng/ml	160-2.720	80-4.380	
Presença de eosinofilia (≥ 500 /mm ³ e/ou 5%)	3/39 (7,6%)	40/412 (9,7%)	1,0 #
Eosinófilo			
Média de valores de eosinófilos/mm ³	180,2 ($\pm 139,5$)	198,3 (± 173)	
Mediana de valores de eosinófilos/mm ³	118 (100-200)	200 (100-300)	0,65 &
Faixa de valores de eosinófilos/mm ³	0-600	0-1.500	
VHS valores aumentados	10/32 (31,2%)	91/388 (23,4%)	0,39 #

Resultados apresentados como n (%);média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis).

&Teste não-paramétrico de Wilcoxon; # Teste exato de Fisher.

A maior parte dos pacientes (71,4%) apresentou resposta em até quatro semanas (respondedores rápidos) ao tratamento com omalizumabe; 14,2% dos pacientes tiveram resposta em até 12 semanas, e 11,9% em até 24 semanas (Figura 17, Tabela 13). Apenas um paciente não apresentou resposta ao omalizumabe. Trata-se de uma paciente de 65 anos, com início dos sintomas há 21anos, que apresentou piora da urticária após a primeira aplicação, sendo suspensa a medicação. A paciente apresentava outras comorbidades, incluindo condições autoimunes como hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto e SAAF, e relatava piora do quadro com uso de AINEs.

Trinta e sete pacientes (88,1%) tiveram resposta completa e quatro (9,5%) resposta parcial. Todos os 30 pacientes que apresentavam angioedema associado à urticária obtiveram melhora do mesmo.

Figura 17 - Tempo de resposta dos pacientes com urticária crônica após o início do tratamento com omalizumabe

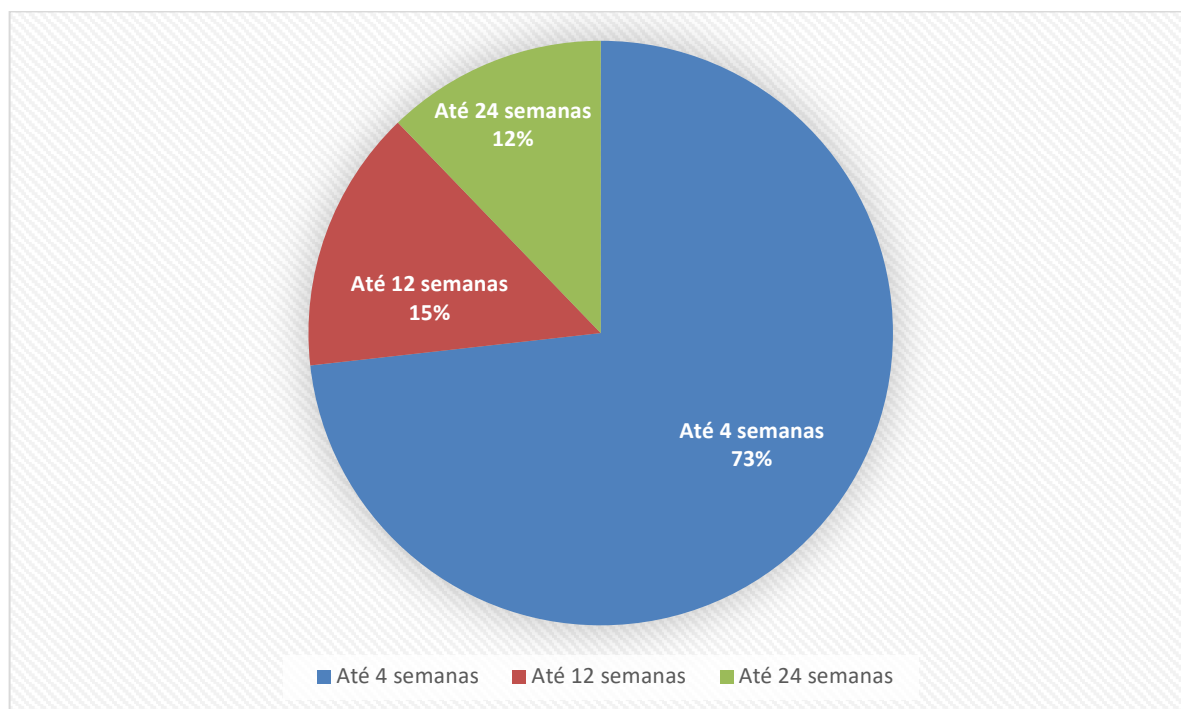


Tabela 13 - Resposta clínica ao omalizumabe em pacientes com urticária crônica

Parâmetro		Todos (n=42) *	Respondedores rápidos ≤4 semanas (n=30)	Respondedores intermediários e lentos >4semanas e <24semanas (n=11)	Valor de p
Idade, anos	Média	43,2 (±12,2)	44,2 (±12)	38,7 (±10,9)	0,16 ^{&}
	Mediana	41 (35-51)	41,5 (37-51)	36 (30-46)	
	Faixa, anos	20-70	20-70	24-60)	
Idade do início dos sintomas, anos	Média	33,4 (±13,6)	33,9 (±14,7)	30,9 (±10,3)	0,32 ^{&}
	Mediana	34 (25-42)	34,5 (25-42)	31 (21-36)	
	Faixa, anos	5-57	5-57	20-54	
Tempo de doença, anos	Média	9,5 (±10)	10,2 (±11,2)	7,8 (±5,4)	0,69 ^{&}
	Mediana	7 (4-10)	7 (5-11)	6 (4-10)	
	Faixa	1-57	1-57	1-19	
Sexo	Feminino	33 (78,5%)	22 (73,3%)	10 (90,9%)	0,4 [#]
	Masculino	9 (21,4%)	8 (26,6%)	1 (9%)	
Antecedentes pessoais de doenças alérgicas		19 (45,2%)	11 (35,4%)	7 (63,6%)	0,16 [#]
Presença de angioedema		30 (71,4%)	23 (76,6%)	7 (63,6%)	0,44 [#]
História de reações com AINEs		12 (28,5%)	8 (25,8%)	3 (27,2%)	1,0 [#]
Associação com UCInd		18 (42,8%)	13 (41,9%)	4 (36,3%)	0,73 [#]
Concomitância com doenças autoimunes		7 (16,6%)	4 (12,9%)	2 (18,1%)	0,65 [#]
TSA positivo		6/16 (37,5%)	5/12 (41,6%)	0/3 (0%)	0,5 [#]
FAN positivo		4/39 (10,2%)	3/30 (10%)	1/8 (12,5%)	1,0 [#]
AAT positivo		6/40 (15%)	3/29 (10,3%)	2/10 (20%)	0,58 [#]
Pelo menos um teste sugestivo de autoimunidade		12/41 (29,2%)	9/30 (30%)	2/10 (20%)	0,70 [#]
IgE total	Presença de IgE total aumentada (≥100 UI/ml)	24/41 (58,5%)	16/30 (53,3%)	7/10 (70%)	0,47 [#]
	Média da IgE total, UI/ml	290,6 (±500,4)	201,4 (±232,5)	551,5 (±914,5)	0,26 ^{&}
	Mediana da IgE total, UI/ml	121 (54,6-385)	89,4 (54,6-298)	303,5 (50-522)	
	Faixa de IgE total, UI/ml	2,14-3.085	2,14 - 940	5,9-3.085	
Dímero D	Dímero D aumentado (≥500ng/ml)	6/13 (46,1%)	4/9 (44,4%)	2/3 (66,6%)	1,0 [#]
	Média de valores de Dímero D, ng/ml	890,7 (±871,5)	835,5 (±785,6)	1086,6 (±1418,7)	0,85 ^{&}
	Mediana de valores de Dímero D, ng/ml	530 (280-1.260)	530 (280-1260)	380 (160-2720)	
	Faixa de valores de Dímero D, ng/ml	160-2.720	170-2.610	160-2,720	
Eosinófilo	Presença de eosinofilia (≥500/mm ³ e/ou 5%);	3/39 (7,6%)	1/28 (3,5%)	2/10 (20%)	0,16 [#]
	Média de valores eosinófilo/mm ³	180,2 (±139,5)	172,4 (±120,7)	210 (±191,2)	1,0 ^{&}
	Mediana de valores eosinófilos/mm ³	118 (100-200)	159 (100-200)	150 (100-200)	
	Faixa de valores de eosinófilos/mm ³	0-600	0-600	0-600	
VHS valores aumentados		10/32 (31,2%)	8/23 (34,7%)	1/8 (12,5%)	0,38 [#]

* um paciente não respondedor; Resultados apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (intervalo de quartis); [&]Teste não-paramétrico de Wilcoxon; [#] Teste exato de Fisher

Descrição detalhada do tratamento com omalizumabe, incluindo medicações associadas, está apresentada na Tabela 14. A maior parte dos pacientes utilizou a dose preconizada de 300 mg a cada quatro semanas no início do tratamento, entretanto ao final do período de observação foi possível aumentar o intervalo entre as doses e/ou diminuir a dose da medicação. Além disso, ao final do período de observação ficou evidente a diminuição ou completa suspensão de medicamentos como AH e imunossupressores como resultado do tratamento com omalizumabe, em percentagem expressiva de pacientes. Todos os pacientes realizaram pelo menos três meses de tratamento com omalizumabe.

Tabela 14 - Características da terapia com omalizumabe ao início do tratamento e no final do período de seguimento, ou interrupção do tratamento

	Início do uso do omalizumabe	Final do período de seguimento ou interrupção do tratamento
Intervalo entre as doses de omalizumabe	2 semanas n=2 (4,8%)	2 semanas n=3 (7,3%)
	3 semanas n=0	3 semanas n= 3 (7,3%)
	4semanas n=40 (95,2%)	4 semanas n=24 (58,5%)
	6 semanas n=0	6 semanas n=5 (12,2%)
	7 semanas n=0	7 semanas n=3 (7,3%)
	8 semanas n=0	8 semanas n=3 (7,3%)
Dose de omalizumabe	150 mg n=3 (7,1%)	150 mg n=7 (17,1%)
	225 mg n=1 (2,4%)	225 mg n=0
	300 mg n=38 (90,5%)	300 mg n=34 (82,9%)
Medicações associadas ao uso de omalizumabe	Anti-histamínico de segunda geração	Dose quadruplicada n=39 (92,9%)
		Dose duplicada n=3 (7,1%)
		Dose regular n=0
		Nenhum AH n=0
	Corticosteroide oral	Dose quadruplicada n=9 (22%)
	Montelucaste	Dose duplicada n=7 (17,1%)
	Ciclosporina	Dose regular n=2 (4,9%)
	Doxepina	Nenhum AH n=23 (56,1%)
Hidroxicloroquina	18 (42,9%)	
Nenhuma medicação associada	10 (23,8%)	
	5 (11,9%)	
	1 (2,4%)	
	1 (2,4%)	
	0	
	0	
	0	
	23 (56%)	

Ao final do período de estudo, 31 pacientes estavam utilizando omalizumabe, sendo 26 com controle total, e cinco com controle parcial da urticária. Razões para descontinuar o tratamento estão detalhadas na Tabela 15. O tempo de seguimento

após a suspensão da medicação foi entre seis meses e um ano para um paciente; entre um e dois anos para dois pacientes; maior que dois anos para cinco pacientes. Dos pacientes que suspenderam o omalizumabe e ainda estão em seguimento, quatro permanecem assintomáticos sem uso de medicações; dois apresentam-se pouco sintomáticos, utilizando AH de segunda geração em dose regular ou duplicada; e um apresenta-se muito sintomático, com necessidade de AH de segunda geração em dose quadruplicada. Em uma paciente o omalizumabe foi suspenso pela gravidez, e após isso ela teve perda do seguimento.

Uma paciente teve evolução variável, inicialmente com resposta completa ao tratamento com omalizumabe por 22 meses, seguida de recorrência dos sintomas. Diminuiu-se o intervalo das aplicações de omalizumabe para três semanas, mas evoluiu como não respondedora. Foi, então, realizada nova biópsia de pele, que mostrou resultado inespecífico. Foi utilizada ciclosporina com melhora parcial e loratadina em dose quadruplicada. Evoluiu com melhora progressiva dos sintomas e recebeu alta por estar assintomática.

Tabela 15 - Perfil atual dos pacientes que fizeram uso de omalizumabe durante o presente estudo

Pacientes em uso atual de omalizumabe (n=31)	Controle total	26 (83,9%)
	Controle parcial	5 (16,1%)
Pacientes não mais em uso atual de omalizumabe (n=11)	Perda de seguimento	3 (27,3%)
	Perda de acesso à medicação	2 (18,2%)
	Retirada gradual após controle total dos sintomas	2 (18,2%)
	Gravidez	2 (18,2%)
	Ausência de resposta	1 (9,1%)
	Efeitos adversos	1 (9,1%)

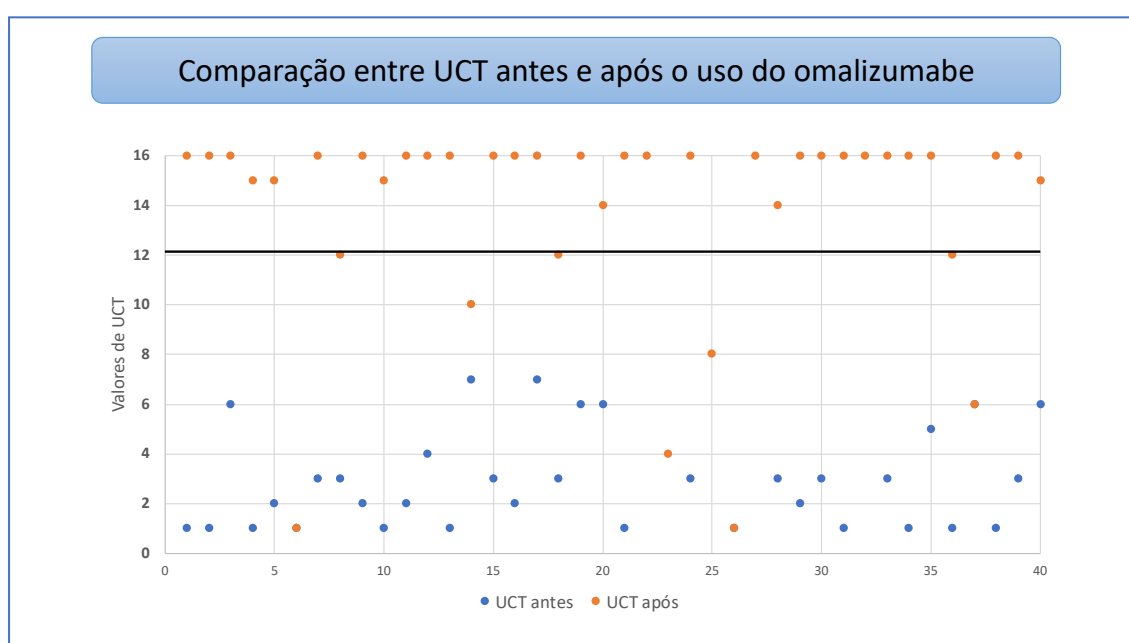
Durante o seguimento, os pacientes tratados com omalizumabe foram avaliados por PROMs. Os resultados das avaliações no início e ao final do período de observação estão apresentados na Tabela 16 e nas Figuras 18 e 19.

Tabela 16 - Patient-reported Outcome Measures (PROMs) realizados ao início do tratamento com omalizumabe e no final do período de seguimento ou interrupção do tratamento

Parâmetro	Início do tratamento com omalizumabe	Final do seguimento ou interrupção do tratamento com omalizumabe
UCT		
n*	35	40
Media	1,91	13,5
Mediana	2	16
≥12	0	34
UAS7		
n*	30	40
Media	31,2	5,4
Mediana	32	0
≤ 6	0	29
CU-QoL (%)		
n*	25	38
Media	72,3	26
Mediana	80	20

UCT= Urticaria control test; UAS7= Urticaria activity score; CU-Q2oL= Chronic Urticaria Quality of Life
 * número de pacientes que forneceram os dados de PROMs.

Figura 18 - Urticaria Control Test (UCT) realizados ao início do tratamento com omalizumabe e no final do período de seguimento ou interrupção do tratamento



pacientes, sendo que 19 obtiveram melhora do quadro. Doxepina foi prescrita para 20 (4,4%) pacientes, sendo que 10 apresentaram melhora dos sintomas. Corticosteroides orais por mais de 15 dias foram usados por 57 (12,4%) pacientes, e 48 apresentaram melhora dos sintomas. Ciclosporina foi utilizada por 13 (2,8%) pacientes, e quatro apresentaram melhora dos sintomas. Metotrexato foi utilizado por quatro (0,9%) pacientes, sendo que dois apresentaram resposta. Dois pacientes usaram dapsona e dois hidroxicloroquina, sem melhora dos sintomas.

4.11 Urticária vasculite

No período de estudo, a UV foi diagnosticada em 10 pacientes. Apesar desses pacientes não terem sido incluídos na presente casuística de UC, optou-se por apresentar as características clínicas dos mesmos devido ao número considerável dessa rara entidade. Dentre eles, nove eram mulheres. O tempo médio de doença foi de 7,6 anos e todos apresentavam angioedema associado. As características clínicas e doenças associadas desses pacientes estão demonstradas na Tabela 17.

Tabela 17 - Características clínicas dos pacientes com urticária vasculite

Parâmetro		Pacientes com urticária vasculite n = 10
Idade	média	47,4
	mediana	44
	Faixa idade	27-73
Idade de início dos sintomas	média	39,8
	mediana	35,5
	Faixa idade	18-58
Tempo de doença	média	7,6
	mediana	7,5
Sexo	Feminino	9 (90%)
	Masculino	1 (10%)
Angioedema associado		10 (100%)
Doenças associadas	LES	4
	Síndrome de Sjögren	3
	Hipertireoidismo	1
	Polimiosite	1
	Epilepsia	1
	Hepatite C crônica	1
	Adenocarcinoma de endométrio	1

Todos estes pacientes utilizaram AH de segunda geração, e ainda nove usaram corticoide oral por período maior que 15 dias. Além disso, quatro pacientes utilizaram metotrexato e hidroxicloroquina cada um, e um paciente cada utilizou micofenolato de mofetila, azatioprina ou ciclosporina (Tabela 18).

Tabela 18 - Tratamentos utilizados por pacientes com urticária vasculite

	Medicação	Número de pacientes	Resposta ao tratamento
AH	Dose duplicada	4	Total n=1
			Parcial n=3
	Dose quadruplicada	6	Total n=2
			Parcial n=1
			Sem resposta n=3
	Uso de corticoide oral por tempo >15dias	9	Total n=7
			Parcial n=2
	Metotrexato	4	Total n=2
			Parcial n=2
	Hidroxicloroquina	4	Total n=2
			Parcial n=2
	Micofenolatode mofetila	1	Total n=1
	Azatioprina	1	Parcial n=1
	Ciclosporina	1	Parcial n=1

Endótipos de urticária crônica: Tipo I (autoalérgica), Tipo IIb (autoimune), sobreposição Tipo I/Tipo IIb, Não-Tipo I ou Tipo IIb

Dentre os 459 pacientes, 271 (42,3%), 26 (5,7%), 171 (37,2%) e 45 (9,8%) foram atribuídos aos endótipos Tipo I, Tipo IIb, sobreposição Tipo I e Tipo IIb, e não-Tipo I ou Tipo IIb, respectivamente (Figura 20 e Tabela 19). Uma proporção maior de pacientes do gênero feminino (100%) foi encontrada no grupo do Tipo IIb, quando comparado aos outros grupos (75,5% a 84,7%, $p < 0,01$). A idade de início dos sintomas foi mais elevada nos pacientes do grupo não-Tipo I ou Tipo IIb ($41,2 \pm 18$ anos) quando comparada à do grupo sobreposição Tipo I e Tipo IIb ($32,7 \pm 15,8$ anos, $p = 0,04$). Presença de angioedema ou UCInd, eosinofilia, uso de dose elevada de AH

de segunda geração, uso de corticosteroide oral por mais de 15 dias, ou de imunossuppressores, não mostrou diferença significativa entre os grupos. Da mesma forma, não houve diferença da proporção de pacientes respondedores rápidos (em até quatro semanas) ao tratamento da UC com omalizumabe entre os grupos (Tabela 19).

Figura 20 - Endótipos propostos para pacientes com urticária crônica, participantes do presente estudo

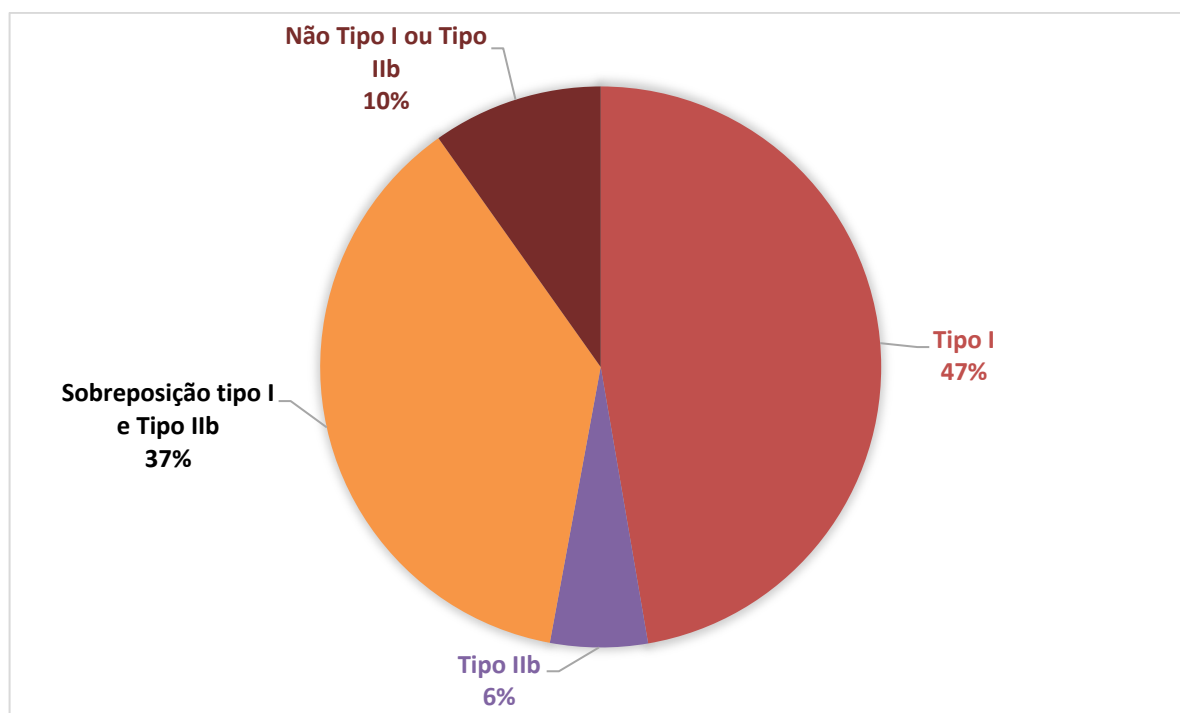


Tabela 19 - Características clínicas, imunológicas e de tratamento entre pacientes com endótipos distintos de urticária crônica, propostos no presente estudo

		Todos (n=459)	Tipo I (n=217)	Tipo IIb (n= 26)	Sobreposição Tipo I e Tipo IIb (n=171)	Não-Tipo I ou Tipo IIb (n=45)	P
Idade, anos	Média	42,9 (±16,2)	41,9 (±15,7)	48 (±19,7)	42,1 (±15,9)	47,4 (±16,9)	0,1
	Mediana	42 (30-54)	41 (29-52)	46,5 (31-65)	41 (30-53)	48 (36-58)	
Sexo	Feminino	372 (81%)	164 (75,5%)	26 (100%)	145 (84,7%)	37 (82,2%)	<0,01
	Masculino	87 (19%)	53 (24,4%)	0	26 (15,2%)	8 (17,7%)	
Idade do início dos sintomas, anos	Média	34,1 (±16,5)	33,5 (±15,9)	36,5 (±21,6)	32,7 (±15,8)	41,2 (±18)	0,04
	Mediana	33 (21-45)	33 (21-45)	35 (17-54)	30 (21-43)	40 (30-53)	
	Faixa, anos	2-86	2-78	8-74	3-86	6-81	
Presença de angioedema	Associado a urticária	306 (66,7%)	146 (67,2%)	20 (76,9%)	113 (66%)	27 (60%)	0,06
	Isolado	20 (4,4%)	13 (5,9%)	2 (7,6%)	2 (1,1%)	3 (4,4%)	
	Sem angioedema	133 (28,9%)	58 (26,7%)	4 (15,3%)	56 (32,7%)	15 (33,3)	
Presença de UCInd		171 (37,2%)	90 (41,4%)	9 (24,6%)	58 (33,9%)	14 (31,1%)	0,36
História de reações com AINEs		97 (21,1%)	48 (22,1%)	9 (34,6%)	34 (19,8%)	6 (13,3%)	0,23
VHS valores aumentados		101/420 (24%)	47/(23,7%)	8 (30,7%)	40 (25%)	6 (16,6%)	0,62
Dímero D	Dímero D aumentado (≥500ng/ml)	73/116 (62,9%)	34/50 (68%)	2/8 (25%)	28/46 (60,8%)	9/12 (75%)	0,12
	Média de valores de Dímero D, ng/ml	560 (±582,2)	588 (±577,8)	731 (±377,1)	558 (±672)	333 (±185)	0,06
	Mediana de valores de Dímero D, ng/ml	380 (260-590)	375 (270-590)	640 (500-885)	370 (260-580)	265 (180-500)	
	Faixa de valores de Dímero D, ng/ml	80-4.380	80-2720	290-1510	90-4380	100-650	
Eosinófilos	Presença de eosinofilia (≥500/mm ³ e/ou 5%)	43/451 (9,5%)	20/214 (17,5%)	2/26 (7,6%)	14/167 (8,3%)	7/44 (15,9%)	0,49
	Média do número de eosinófilos/mm ³	196,8 (±170)	206 (±171,5)	157 (±155)	202 (±181,5)	152 (±115,1)	0,09
	Mediana do número de eosinófilos/mm ³	200 (100-300)	200 (100-300)	100 (100-200)	100 (100-200)	100 (100-200)	
	Faixa de valores de eosinófilos/mm ³	0-1.500	0-1300	0-700	0-1500	0-500	

continua

conclusão

Uso de AH de segunda geração dose aumentada	312 (69,9%)	144 (66,6%)	20 (76,9%)	119 (71,2%)	29 (64,4%)	0,56
Uso de corticoide oral por tempo >15 dias	57 (12,4%)	25 (11,5%)	5 (19,3%)	18 (10,5%)	9 (20%)	0,22
Uso de imunossupressor	18 (3,9%)	7 (3,2%)	0	9 (5,2%)	2 (4,4%)	0,64
Uso de omalizumabe	42 (9,17%)	23 (10,6%)	3 (11,5%)	10 (5,8%)	6 (13,6%)	0,19
Respondedores rápidos ao tratamento com omalizumabe (até 4 semanas)	30 (71,4%)	15 (50%)	3 (10%)	7 (23,3%)	5 (16,6%)	0,69

AH= Anti-histamínico

5. *Discussão*

No presente estudo, foram analisadas as características clínicas, imunológicas e de tratamento de um grupo de 459 pacientes com UC acompanhados em Centro de Referência certificado como UCARE, na tentativa de se identificarem biomarcadores de gravidade de doença e resposta ao tratamento, além de se estabelecerem endótipos de UC em pacientes em nosso meio. Os resultados revelaram que pacientes com UCE associada à UCInd apresentaram tempo de doença mais longo, com média de 10,5 anos, quando comparados àqueles com UCE ou UCInd isoladas. Angioedema e parâmetros sugestivos de autoimunidade foram mais frequentes, e níveis de Dímero D foram mais elevados em pacientes com UCE e UCE + UCInd, quando comparados àqueles com UCInd. Estes resultados sugerem que as UCInd podem apresentar mecanismos distintos da UCE, entretanto indica o papel importante da ativação de mastócitos e da liberação de histamina também na UCInd (KULTHANAN *et al.*, 2022). Mais recentemente, sugeriu-se que a fisiopatologia da UCInd, especialmente no dermatografismo sintomático, urticária ao frio, urticária solar e urticária colinérgica, poderia ter um mecanismo IgE-mediado e autoalérgico (KOLKHIR *et al.*, 2022b). Aproximadamente 40% dos pacientes com UC apresentaram pelo menos um dos parâmetros sugestivos de autoimunidade especificados no presente estudo, particularmente TSA positivo. Entretanto, agrupando os pacientes em endótipos definidos a partir de elementos utilizados de rotina na prática clínica revelou-se que aproximadamente 80% dos pacientes da presente amostra apresentaram o endótipo Tipo I (autoalérgico) ou sobreposição Tipo I e Tipo IIb (autoalérgico e autoimune), enquanto que apenas 5,7% apresentaram endótipo Tipo IIb (autoimune) isolado. Estes resultados podem explicar a elevada taxa de respondedores à terapia anti-IgE com omalizumabe entre pacientes com UC em nosso meio.

Muitas das características clínicas encontradas entre os pacientes com UC foram comparáveis às previamente relatadas em pacientes brasileiros e de outros lugares do mundo, com algumas peculiaridades. Conforme meta-análise recente (FRICKE *et al.*, 2020), estudo multicêntrico (MAURER *et al.*, 2020b), e estudo brasileiro (CRIADO *et al.*, 2021), também encontrou-se, de forma significativa, no presente estudo, maior incidência de UC no sexo feminino (81%), porém a idade média da presente amostra (42,9 anos) foi maior que a de outro estudo anterior da

América Latina (36,4 anos) (GÓMEZ *et al.*, 2019). Além disso, a média do tempo de doença dos pacientes deste estudo (8,7anos) foi maior que a observada em estudo multicêntrico (cinco anos) (MAURER *et al.*, 2018b, 2020b). Quando avaliado o tempo para remissão dos sintomas, um estudo mostrou que a UCInd poderia ter duração mais longa (KOZEL *et al.*, 2001), o que não foi evidenciado nos resultados do presente estudo durante o tempo de observação. A porcentagem de pacientes com UCE, UCE associada à UCInd e UCInd isolada, manteve a distribuição que foi encontrada em estudo multicêntrico anterior (MAURER *et al.*, 2018b). Por outro lado, estudo realizado na Tailândia, que avaliou 1200 pacientes com UC, relatou presença de UCInd em apenas 86 pacientes (7,2%), sendo associada à UCE em 12 (1%) (SILPA-ARCHA; KULTHANAN; PINKAEW, 2011). Conforme já relatado na literatura, também encontrou-se tempo maior de atividade de doença nos pacientes com UCE associada à UCInd (MAGERL *et al.*, 2016; SILPA-ARCHA; KULTHANAN; PINKAEW, 2011). Neste estudo, a presença de UCInd foi mais frequente no grupo que utilizou doses elevadas de AH quando comparado ao grupo que usou doses habituais de AH, sugerindo maior gravidade dos sintomas. Estes resultados sugerem que a associação da UCE com UCInd pode ser um biomarcador para doença mais grave e prolongada. Dentre as UCInd, o dermatografismo foi a forma mais comum, seguido de urticária colinérgica, ao frio e de pressão tardia, semelhante ao encontrado em outro estudo brasileiro (CRIADO *et al.*, 2021), em estudo polonês (JANKOWSKA-KONSUR; REICH; SZEPIETOWSKI, 2019), e em revisão recente (KOLKHIR *et al.*, 2022b)

Antecedentes pessoais de doenças alérgicas tiveram frequência maior na presente amostra (50,4%), quando comparada à frequência relatada em estudo holandês (40%) (KOZEL *et al.*, 2001). Antecedentes familiares de UC foram encontrados em maior frequência em pacientes com UCE isolada (15,9%) e associada à UCInd (10,6%), quando comparada à UCInd isolada (4,8%) no presente estudo, semelhante ao observado em estudo multicêntrico polonês, demonstrado em pacientes com UCE isolada (11,7%) e em associação com UCInd (19,5%), e UCInd isolada (6%) (JANKOWSKA-KONSUR; REICH; SZEPIETOWSKI, 2019).

Foi encontrada elevada porcentagem de pacientes que apresentaram piora da UC com uso de AINEs e analgésicos (23,4%). Em comparação com a literatura, esta

frequência foi maior que em estudo anterior realizado na Venezuela (12,5%) (SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2015).

Uma observação relevante do presente estudo foi que 67 pacientes (14,6%) com UC apresentavam doenças autoimunes associadas, e destes, 42 (65,6%) tiveram diagnóstico antes do início dos sintomas da UC. Alguns estudos sugerem um componente genético nessa associação, e espera-se que mulheres, particularmente, tenham maior chance de apresentar também hipotireoidismo, artrite reumatoide e outras doenças autoimunes (KOLKHIR *et al.*, 2022b).

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 260 (56,5%) apresentavam pelo menos uma comorbidade. Meta-análise recente (KONSTANTINO, GERASIMOS; KONSTANTINO, GEORGE, 2019) revelou que até 30% dos pacientes com UC podem apresentar transtornos psiquiátricos associados, sendo estes prévios ao início dos sintomas, ou não. Na presente amostra verificou-se que 19,1% dos pacientes relataram doenças psiquiátricas, porém este número pode estar subestimado, uma vez que não foi realizada investigação sistemática de doenças psiquiátricas no período do estudo. Dado o elevado impacto dos sintomas de UC na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes acometidos pela doença, pela presença de prurido constante e intenso, prejuízo ao sono e piora imprevisível dos sintomas, fica difícil estabelecer se alterações psiquiátricas como transtornos de ansiedade e depressão são comorbidades primárias ou consequências da doença. Desta forma, torna-se importante avaliar a saúde mental destes pacientes, mesmo que uma associação causal de transtornos mentais com UC não tenha sido estabelecida de forma consistente. Correlação entre UC e fibromialgia, com duração mais longa de ambas as doenças foi relatada previamente (YENER *et al.*, 2013), entretanto a fibromialgia não foi identificada como fator de risco para a UC. Dentre os pacientes do presente estudo, verificou-se que 4,6% deles apresentavam fibromialgia e UC, em concordância com o estudo acima citado.

Uma preocupação de longa data é que pacientes com UC possam apresentar neoplasia como doença de base, e a urticária ser uma manifestação paraneoplásica. Dentre os pacientes da presente amostra, 14 (3,1%) tiveram diagnóstico de neoplasia, sendo que cinco apresentaram o diagnóstico durante o seguimento da UC, e dois desses obtiveram melhora da urticária após o tratamento adequado da neoplasia. Esta

foi, então, uma associação rara nestes pacientes, como previamente descrito (LARENAS-LINNEMANN *et al.*, 2018a,b), que deve considerada apenas quando o paciente apresentar sintomas sugestivos de neoplasia, não justificando o rastreamento indiscriminado desta patologia em pacientes com UC.

Apesar de a nossa região ser endêmica para parasitoses intestinais (BOTERO, 1981), foram encontrados somente cinco pacientes com PPF positivos, e destes, três apresentaram melhora após tratamento específico, o que também foi observado em outro estudo da América latina (GÓMEZ *et al.*, 2019). Sífilis foi diagnosticada em dois pacientes, e um deles apresentou melhora da urticária após tratamento específico. Estudo prospectivo brasileiro, que acompanhou pacientes por 10 anos, identificou alguns pacientes com sífilis, porém sem melhora da urticária com tratamento específico da infecção (DIONIGI; MENEZES; FORTE, 2016). No presente estudo, menos de 1% dos pacientes com UC apresentaram associação causal presumível com neoplasias ou infecções, de forma que o tratamento destas condições levou à melhora da urticária. Dessa forma, estes resultados estão alinhados com as recomendações do recente consenso internacional, de que pacientes com UC não devem ser investigados exaustivamente para doenças neoplásicas ou infecciosas aparentemente ocultas (ZUBERBIER *et al.*, 2022).

A UC é uma doença com fisiopatologia não completamente compreendida. Evidências mostram que a ativação de mastócitos e basófilos é componente importante na patogênese da doença. Dentre os fatores que promovem a ativação de mastócitos, há evidências consistentes para o papel de mecanismos autoimunes: tipo I (autoalergia) e tipo IIb (autoimunidade), com implicações na identificação de biomarcadores na UC (KOLKHIR *et al.*, 2022a; SCHOEPKE *et al.*, 2019). No mecanismo tipo I, há a produção de anticorpos IgE específicos para autoalérgenos, que se ligam a receptores de alta afinidade para IgE na membrana de mastócitos (FcεR1), podendo o mastócito ser ativado ao contato com o autoalérgeno, levando à degranulação do mesmo. A TPO e a IL-24 foram identificadas como autoalérgenos (DE MONTJOYE *et al.*, 2019; MAURER *et al.*, 2020a; SCHMETZER *et al.*, 2018). Já no mecanismo de autoimunidade do tipo IIb, autoanticorpos do tipo IgG (ou IgM) são produzidos contra receptores de alta e baixa afinidade para IgE, FcεRI ou FcεRII, respectivamente, e também contra a IgE, e estão associados à maior gravidade.

Associação com autoimunidade pode ser suspeitada, especialmente pela presença de TSA positivo (MAURER *et al.*, 2020a). Em uma revisão sobre mecanismos de autoimunidade e tireoidites (GONZALEZ-DIAZ *et al.*, 2020), concluiu-se que o TSA seria a melhor opção para se iniciar uma avaliação de mecanismo autoimune, em decorrência do mesmo ser um método prático para detecção de fatores séricos de ativação mastocitária (KOLKHIR *et al.*, 2022a; SCHOEPKE *et al.*, 2019). Se o resultado deste exame for associado a outros parâmetros, como: presença de angioedema, AAT e IgE total baixa, pode apresentar maior sensibilidade (KOLKHIR *et al.*, 2022a; MARCELINO *et al.*, 2021). Além disso, o teste de ativação de basófilos (BAT) e a dosagem de IgG-anti-FcεRI ou IgG-anti-IgE têm sido propostos como biomarcadores de autoimunidade tipo IIb. Entretanto, se o TSA for negativo, torna-se pouco provável que a presença de autoanticorpos seja detectada pelo BAT (KOLKHIR *et al.*, 2022a). Alguns desses métodos são utilizados apenas em laboratórios especializados, havendo dificuldade de obtenção e realização dos mesmos na avaliação de rotina. Além disso, a falta de padronização pode ser um fator limitante. Assim, em diversos estudos foram utilizadas metodologias distintas, levando a resultados discordantes e mesmo contraditórios (MARCELINO *et al.*, 2021; SCHOEPKE *et al.*, 2019).

No presente estudo, quando avaliados os parâmetros sugestivos de autoimunidade (TSA, AAT e FAN), observou-se positividade em pelo menos um dos exames em 188 pacientes (41,5%), sendo que a maior frequência foi observada em pacientes com UCE associada, ou não, à UCInd, e à maior positividade para o TSA (44,3%). Além disso, verificou-se positividade do FAN e presença de doenças presumivelmente autoimunes associadas, particularmente, o hipotireoidismo. Os autoanticorpos contra a tireoide, IgE-anti-TPO e IgG-anti-TPO, vêm sendo associados à fisiopatologia da UCE tipo I e tipo IIb, respectivamente (KOLKHIR *et al.*, 2022a). No último consenso internacional de urticária, a investigação de anticorpos anti-TPO bem como a dosagem de IgE total foram recomendadas para pacientes com UCE (ZUBERBIER *et al.*, 2022).

Em nosso Centro de Referência UCARE, o tratamento dos pacientes com UC é realizado de acordo com o consenso mais atual do EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (ZUBERBIER *et al.*, 2022), sempre que possível, entretanto como foram incluídos no

estudo pacientes em seguimento entre 2011 e 2018, algumas medicações foram utilizadas de acordo com consensos anteriores (ZUBERBIER *et al.*, 2009, 2014, 2018). Apesar de limitações quanto ao acesso aos AH de segunda geração em nosso meio, os pacientes deste estudo, em sua quase totalidade (98,9%), utilizaram AH de segunda geração, em alguns casos, em doses até quatro vezes maiores que as recomendadas em bula, para se obter o controle da doença. Entretanto, ainda observou-se o uso de AH de primeira geração em 54% dos pacientes, associados ou não aos de segunda geração, diferente de outros países (COSTA *et al.*, 2019; MAURER *et al.*, 2018b). Quarenta e dois pacientes do grupo de 115 pacientes (36,5%) que usaram AH de segunda geração em doses quadruplicadas apresentaram doença refratária, e tiveram indicação para a terceira linha de tratamento com terapia anti-IgE com omalizumabe. Estes representaram 9,1% do número total de pacientes do presente estudo, observando-se resposta rápida ao tratamento com omalizumabe na maioria deles, sendo que 30 (71,4%) pacientes apresentaram resposta em até quatro semanas de tratamento. Apenas um paciente (2,3%) não apresentou resposta. Estudos recentes tentaram identificar possíveis marcadores para o tempo de resposta ao tratamento com omalizumabe, como os relatados até agora que diferenciam autoimunidade do tipo I e IIb (presença de anti-TPO, TSA positivo, IgE total, eosinofilia, PCR), além de outros parâmetros como FAN, D-dímero e possíveis características clínicas (angioedema, UCInd, maior uso de AH). (ALTRICHTER *et al.*, 2021; ENSINA; CUSATO-ENSINA; CARDONA, 2019; MAURER *et al.*, 2020a; SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2020). Com isso, sugere-se que os pacientes que apresentam características autoimunes tipo IIb e também valores de IgE total mais baixos, geralmente respondem mais tardiamente ao omalizumabe (GIMÉNEZ-ARNAU; SALMAN, 2020; KOLKHIR *et al.*, 2022a).

O estudo multicêntrico PURIST (SCHOEPKE *et al.*, 2019) apresentou alguns possíveis biomarcadores que poderiam prever a gravidade e resposta ao tratamento. Nos dados do presente estudo, se utilizado o critério de necessidade de dose quadruplicada de AH como evidência de maior gravidade da doença, pode-se observar que fatores como idade, sexo, e idade de início dos sintomas não foram significativamente diferentes entre o grupo que usou doses quadruplicadas de AH quando comparado ao que usou doses regulares, duplicada ou triplicadas dessas

medicações. Quando avaliado o critério gravidade pelo o uso de omalizumabe, as mesmas características também não se apresentaram significativamente diferentes, concordando com estudo prévio (SCHOEPKE *et al.*, 2019). No presente estudo, uma das características que mostrou associação significativa com maior gravidade e uso de doses quadruplicadas de AH foi a presença concomitante de UCInd, conforme relatado em estudo espanhol retrospectivo (CURTO-BARREDO *et al.*, 2019). A revisão do *Collegium Internationale Allergologicum* (CIA) (MAURER *et al.*, 2020a) sugere que os valores aumentados de IgE estão associados ao tipo I de autoimunidade, e os valores baixos ao tipo IIb de autoimunidade, o que corrobora os achados do estudo multicêntrico PURIST (SCHOEPKE *et al.*, 2019). Entretanto, não foram observadas diferenças significantes entre níveis de IgE total entre pacientes que usaram doses elevadas de AH quando comparados aos que receberam doses menores dessas medicações, e também nos que fizeram uso do omalizumabe, ou não. Evidência de autoimunidade também não foi significativamente mais frequente em pacientes que utilizaram doses quadruplicadas de AH, ou fizeram uso de omalizumabe, ao contrário do que se relata na literatura, que sugere que pacientes com processos autoimunes tenham maior gravidade (MAURER *et al.*, 2020a; SCHOEPKE *et al.*, 2019). Uma das possíveis razões é que, como se trata de estudo retrospectivo, e a UC é uma doença que pode apresentar períodos de exacerbação, eventualmente o momento da coleta dos exames não foi o mesmo da piora do quadro.

Uma revisão sobre Dímero D e gravidade de doença (GHAZANFAR; THOMSEN, 2018) mostrou que indivíduos que apresentam maiores valores geralmente são não responsivos aos AH, e apresentam quadro mais grave e longo da doença. Outro estudo prospectivo, conduzido na Bélgica (DE MONTJOYE *et al.*, 2021), que acompanhou pacientes por cinco anos, avaliando os níveis deste exame em várias ocasiões, mostrou resultados semelhantes. Com isso, tem sido sugerido que se obtenha a dosagem do Dímero D, que poderia auxiliar na caracterização de autoimunidade, inflamação e ativação de mecanismos de coagulação em pacientes com UCE (KOLKHIR *et al.*, 2022b). No presente estudo, não houve diferença significativa entre presença de níveis elevados em pacientes que necessitaram de doses quadruplicadas de AH, provavelmente com doença mais grave, quando comparados aos que usaram doses menores. Também não foi um marcador

significante para resposta rápida ao omalizumabe. Entretanto, de forma interessante, níveis elevados foram encontrados com frequência significativamente menor em pacientes que receberam tratamento com omalizumabe. Da mesma forma que a coleta das evidências de autoimunidade, como se trata de estudo retrospectivo, os momentos de coletas dos exames foram diversos, podendo os pacientes estarem mais controlados naquele momento. Além disso, apenas um subgrupo de pacientes realizou avaliação do Dímero D no presente estudo (25,4% do grupo total de pacientes), pela pouca disponibilidade para realização deste exame em nosso laboratório. Nos pacientes em que foi indicado o tratamento com omalizumabe houve frequência significativamente maior de uso de corticoide oral por período maior que 15 dias e uso de imunossupressor, sugerindo maior gravidade do quadro.

Eosinófilos vêm sendo descritos como possíveis elementos importantes na fisiopatologia da UC (ALTRICHTER *et al.*, 2020), principalmente associados a sintomas e novas formas de tratamento. Neste estudo, encontrou-se pequena porcentagem de eosinofilia em sangue periférico (8%), como observado em estudo multicêntrico da América Latina (GÓMEZ *et al.*, 2019). Entretanto, de forma interessante, verificou-se a presença de muitos eosinófilos teciduais em 15/34 pacientes que realizaram biópsia de pele para investigação de sua urticária (45,5%). O papel do eosinófilo na patogênese da UC ainda não está totalmente esclarecido.

Segundo o atual consenso, a quarta linha de tratamento seria o uso de ciclosporina. No presente estudo, 13 pacientes fizeram uso deste imunossupressor, entretanto somente três obtiveram melhora. Uma meta-análise sobre uso de ciclosporina na UC (KULTHANAN *et al.*, 2018) demonstrou a eficácia, porém com alto índice de efeitos colaterais, devendo-se assim, avaliar o risco-benefício. O antileucotrieno montelucaste mostrou baixa eficácia (24,3%) na presente amostra, em associação com outros tratamentos, principalmente AH de segunda geração. Uma revisão sistemática (DE SILVA *et al.*, 2014) demonstrou ausência de evidências suficientes para a recomendação de antileucotrienos em pacientes com UC. Entretanto, resultados de estudo retrospectivo (AKENROYE; McEWAN; SAINI, 2018) revelaram efeito adicional em pacientes com angioedema associado à urticária. Neste estudo, benefício da adição de montelucaste ao tratamento de pacientes com angioedema associado não foi observado: 24,6% e 23% dos pacientes que

apresentavam angioedema associado e aqueles sem angioedema associado obtiveram resposta positiva, respectivamente. O antidepressivo com ação anti-histamínica, doxepina, foi muito utilizado na década de 1990. Em estudo realizado na Turquia (ÖZKAYA *et al.*, 2019) foi encontrada boa resposta e controle em UC, com baixa frequência de efeitos adversos. No presente estudo foi utilizada em 20 pacientes mostrando 50% de efetividade.

Algumas limitações podem ser identificadas quando avaliados pacientes com UC. Semelhante ao relatado no estudo AWARE (KOLKHIR *et al.*, 2018), pacientes na América Latina têm maior dificuldade de acesso a serviços especializados em UC, e maior taxa de abandono de tratamento. No nosso Centro UCARE, são atendidos pacientes do interior do estado de São Paulo, em um serviço terciário. Sendo assim, existe dificuldade de acesso direto e, muitas vezes, atraso no diagnóstico e tratamento correto. Assim, 7% dos pacientes com UC diagnosticados ao início do estudo, e 149 (32,5%) no decorrer do mesmo, não prosseguiram com seguimento neste serviço. É possível que este abandono e/ou a perda de seguimento se devam ao caráter imprevisível da doença, podendo ter remissão espontânea. O diagnóstico de UCInd foi, muitas vezes, baseado na história clínica e, em alguns casos, mesmo tendo sido realizado o teste de provocação específico, este foi negativo. Eventualmente, isso pode ter ocorrido pelo fato de os pacientes estarem em uso de medicações (principalmente AH), que levaram à negatificação do exame, ou outras causas não identificadas (GÓMEZ *et al.*, 2019). Outra dificuldade é o acesso às medicações, em decorrência principalmente do custo das mesmas, levando a atraso do tratamento, controle parcial dos sintomas e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Em particular, como relatado previamente (KOLKHIR *et al.*, 2018), pacientes da América Latina têm dificuldade de acesso ao omalizumabe, necessitando de longa trajetória em processos de judicialização para obtenção do tratamento.

A caracterização de endótipos de UC tem sido recentemente estudada. KOLKHIR *et al.* (2022a) relataram que a UCE autoimune Tipo IIb está presente em apenas 10% dos pacientes com UCE, quando critérios estritos são utilizados, com tripla positividade para TSA, ensaios para autoanticorpos IgG-anti-FcεRI ou IgG-anti-IgE, e teste de basófilo positivo, BAT, ou ensaio de liberação de histamina por basófilos), de acordo com o estudo PURIST (SCHOEPKE *et al.*, 2019). A UCE

autoimune do tipo IIb está associada a maior gravidade da doença, doenças autoimunes concomitantes, níveis baixos de IgE total, níveis elevados de IgG anti-TPO, basopenia, eosinopenia, baixos níveis de IgA, pobre resposta a AH e ao omalizumabe, e boa resposta à ciclosporina. Entretanto, imunoenaios para autoanticorpos IgG/IgM/IgA anti-FcεRI/IgE não são geralmente disponíveis na prática clínica, bem como testes de basófilos, que são atualmente considerados os melhores testes isolados para o diagnóstico de UCE autoimune Tipo IIb (KOLKHIR *et al.*, 2022b). Por outro lado, UCE autoalérgica Tipo I foi relatada em 54% a 61% dos pacientes com UCE, e está associada à produção de IgE contra autoalérgenos. Entretanto, testes para autoanticorpos como IgE anti-TPO ou IgE anti-IL-24, embora estejam estabelecidos e usados em alguns UCAREs, também não são disponíveis na rotina da prática clínica. O TSA parece ser um bom teste de triagem para UCE Tipo IIb, especialmente quando combinado a outros marcadores como presença de angioedema, níveis aumentados de AAT e níveis baixos de IgE total, e caso o mesmo seja negativo, torna-se pouco provável a presença de autoanticorpos detectados no ensaio de liberação de histamina por basófilos (KOLKHIR *et al.*, 2022a). Além disso, estudos sugerem que combinação de IgG anti-TPO positivo e baixa IgE total apresenta probabilidade triplicada para a presença do BAT positivo, assim mostrando boa correlação com TSA e BAT. Porém, existem dados que sugerem que pode ocorrer coexpressão de autoanticorpos IgE e outros tipos de autoanticorpos, como IgG, IgM e IgA direcionados para autoantígenos, podendo gerar sobreposição de tipos I e IIb; por exemplo, um mesmo paciente apresentando IgE-anti-TPO e IgG-anti-TPO positivos (KOLKHIR *et al.*, 2022b). No presente estudo, foram propostos critérios para caracterizar urticária autoimune Tipo I e Tipo IIb nos pacientes, utilizando dados clínicos como presença de doenças alérgicas ou autoimunes; dados laboratoriais como IgE total elevada e presença de AAT e/ou FAN positivos; e testes *in vivo* como testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para aeroalérgenos e TSA, respectivamente. Entretanto, estes critérios precisarão ser avaliados e validados em estudos prospectivos, multicêntricos, com foco em sua utilidade para prever evolução da doença, gravidade e resposta ao tratamento.

Em resumo, os resultados do presente estudo retrospectivo por período de sete anos revelaram aspectos importantes dos mecanismos de UC, além de esclarecerem

as características clínicas e evolução do quadro em pacientes com UC em nosso meio, que podem ser úteis na prática clínica. Foram avaliados 459 pacientes com UC e comparados parâmetros clínicos, laboratoriais e imunológicos entre os seguintes grupos: pacientes com UCE, UCE + UCInd e UCInd isolada; pacientes que necessitaram de AH em dose habitual *versus* aqueles que necessitaram de AH em dose duplicada, triplicada ou quadruplicada; pacientes que utilizaram omalizumabe *versus* aqueles que não utilizaram este tratamento; pacientes com diferentes endótipos propostos no presente estudo, Tipo I, Tipo IIb, sobreposição Tipo I e Tipo IIb, e não-Tipo I ou Tipo IIb. A presença de UCInd foi associada a um quadro mais longo e maior frequência de uso de doses aumentadas de AH de segunda geração. Pacientes com UCInd isolada apresentaram frequência menor de angioedema, de positividade em TSA e AAT, e valores de Dímero D mais baixos, quando comparados a pacientes com UCE, com ou sem UCInd. Já os critérios propostos de autoimunidade foram encontrados em aproximadamente 40% dos pacientes, especialmente associados à UCE com ou sem UCInd, e em menor frequência, em torno de 20%, em pacientes com UCInd isolada, o que indica a importância da autoimunidade também em pacientes em nosso meio. De forma interessante, usando critérios propostos no presente estudo, parâmetros de autoalergia associados, ou não, a parâmetros de autoimunidade, foram encontrados em aproximadamente 80% dos pacientes, e apenas 5,9% apresentaram critérios exclusivos de autoimunidade do Tipo IIb. Estes resultados podem estar associados à alta frequência de respondedores à terapia anti-IgE com omalizumabe no presente estudo, e em estudo prévio de vida real realizado no Brasil (ENSINA *et al.*, 2016). Infecções e neoplasias como possíveis causas de UC foram encontradas em menos de 1% dos pacientes, o que reforça a recomendação de não realizar investigações exaustivas dessas doenças em pacientes com UC. Pacientes que necessitaram de AH em doses elevadas apresentaram frequência maior de UCInd, AAT, maior tempo de acompanhamento, uso de corticoide oral por mais de 15 dias e doença autoimune concomitante. Quando houve indicação do uso do omalizumabe, verificou-se que o mesmo foi eficaz no controle dos sintomas na quase totalidade dos pacientes, com controle dos sintomas e atividade da doença documentados, de forma objetiva, com o uso dos PROMs, de acordo com

recomendações do consenso internacional. Outras terapias como montelucaste e ciclosporina apresentaram pouca eficácia naqueles que fizeram uso.

6. Conclusões

Após análise dos resultados, concluiu-se que:

1. O estudo das características clínicas de pacientes com UC em nosso meio revelou a importância da investigação detalhada de UCInd em pacientes com UCE, preferencialmente por testes de provocação específicos, como possível marcador de doença mais prolongada e necessidade de tratamento com altas doses de anti-histamínicos.
2. Foram encontradas algumas características clínicas e demográficas semelhantes às descritas na literatura, com algumas particularidades, como: maior idade dos pacientes, tempo mais longo de doença, e maior frequência de piora da urticária com uso de AINEs.
3. Utilizando critérios usados com facilidade na prática clínica, propostos no presente estudo, que incluíram presença de doenças alérgicas ou autoimunes, IgE total, AAT e TSA, foi possível atribuir endótipos de UC como Tipo I, Tipo IIb, sobreposição Tipo I e Tipo IIb, e não-Tipo I ou Tipo IIb, em 42,3%, 5,7%, 37,2% e 9,8% dos pacientes, respectivamente.
4. Autoimunidade exerceu papel importante entre pacientes com UC em nosso meio, com parâmetros de autoimunidade tipo I (autoalergia), associados ou não a parâmetros de autoimunidade tipo IIb encontrados em aproximadamente 80% desses pacientes.
5. Alta frequência de parâmetros de autoalergia pode estar associada a elevado índice de respondedores à terapia anti-IgE com omalizumabe em nosso meio.
6. Infecções e neoplasias como possível causa de UC foram encontradas em menos que 1% dos pacientes, reforçando a recomendação de não realizar investigações exaustivas dessas doenças em pacientes com UC.

7. Ferramentas objetivas do tipo PROMs foram altamente relevantes no manejo da UC, sendo particularmente valiosas para a indicação e avaliação da eficácia da terapia anti-IgE com omalizumabe.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 4ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2020.

- AKENROYE, A. T.; McEWAN, C.; SAINI, S. S. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 4, p. 1403-1405, 2018.
- ALTRICHTER, S. *et al.* The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 6, p. 1510-1516, 2020.
- ALTRICHTER, S. *et al.* Total ige as a marker for chronic spontaneous urticaria. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 13, n. 2, p. 206-218, 2021.
- ASERO, R. *et al.* Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 200, n. 3, p. 242-249, 2020.
- ASERO, R. Severe CSU and activation of the coagulation/ fibrinolysis system: Clinical aspects. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v. 52, n. 1, p. 15-17, 2020.
- BOTERO, D. Persistence of the endemic intestinal parasitoses in Latin America. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 15, n. 3, p. 241-248, 1981.
- COSTA, C. *et al.* Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 2, p. 133-140, 2019.
- CRIADO, R. F. J. *et al.* What lessons can we learn? Clinical and epidemiological retrospective analysis of 267 patients with urticaria in a Brazilian tertiary center. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 4, p. 436-441, 2021.
- CRUVINEL, W. D. M. *et al.* V Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on hep-2 cells. **Advances in Rheumatology**, v. 59, n. 1, p. 28, 2019.
- CURTO-BARREDO, L. *et al.* Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. **European Journal of Dermatology**, v. 29, n. 6, p. 627-635, 2019.
- DE MONTJOYE, L. *et al.* Increased expression of IL-24 in chronic spontaneous urticaria. Allergy: **European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 74, n. 9, p. 1811-1813, 2019.
- DE MONTJOYE, L. *et al.* Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v. 53, n. 2, p. 55-66, 2021.
- DE SILVA, N. L. *et al.* Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology**, v. 10, n. 1, p. 24, 2014.

- DIAS, G. A. C. *et al.* Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. **Allergy**, v. 66, n. 11, p. 1487-1493, 2011.
- DIONIGI, P. C. L.; MENEZES, M. C. S.; FORTE, W. C. N. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 44, n. 4, p. 286-291, 2016.
- DORTAS, S. D. *et al.* Validity, reliability, and interpretability of the Brazilian urticaria control test. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 41, n. 3, p. E61-E66, 2020.
- ENSINA, L. F. *et al.* Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 169, n. 2, p. 121-124, 2016.
- ENSINA, L. F.; CUSATO-ENSINA, A. P.; CARDONA, R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 19, n. 3, p. 193-197, 2019.
- FERRIANI, M. P. L. *et al.* Chronic spontaneous urticaria: A survey of 852 cases of childhood-onset systemic lupus erythematosus. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 167, n. 3, p. 186-192, 2015.
- FRICKE, J. *et al.* Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. **Allergy**, v. 75, n. 2, p. 423-432, 2020.
- GHAZANFAR, M. N.; THOMSEN, S. F. D-dimer as a potential blood biomarker for disease activity and treatment response in chronic urticaria: a focused review. **European Journal of Dermatology**, v. 28, n. 6, p. 731-735, 2018.
- GIMÉNEZ-ARNAU, A.; IZQUIERDO, I.; MAURER, M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, n. 9, p. 1088-1091, 2009.
- GIMÉNEZ-ARNAU, A. M.; SALMAN, A. Targeted Therapy for Chronic Spontaneous Urticaria: Rationale and Recent Progress. **Drugs**, v. 80, n. 16, p. 1617-1634, 2020.
- GÓMEZ, R. M. *et al.* Latin American chronic urticaria registry (CUR) contribution to the understanding and knowledge of the disease in the region. **World Allergy Organization Journal**, v. 12, n. 6, p. 100042, 2019.
- GONZALEZ-DIAZ, S. N. *et al.* Chronic urticaria and thyroid pathology. **World Allergy Organization Journal**, v. 13, n. 3, p. 100101, 2020.
- GUILLÉN-AGUINAGA, S. *et al.* Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, v. 175, n. 6, p. 1153-1165, 2016.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 42, n. 2, p. 377-381, 2009.

HARRIS, P. A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 95, p. 103208, 2019.

HAWRO, T. *et al.* Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. **Allergy**, v. 73, n. 1, p. 251-255, 2018.

JANKOWSKA-KONSUR, A.; REICH, A.; SZEPIETOWSKI, J. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: A nationwide, multicentre study on 1091 patients. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, v. 36, n. 2, p. 184-191, 2019.

JOHNSON, M. *et al.* Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 10, p. 1199-1204, 2015.

KOLKHIR, P. *et al.* Management of chronic spontaneous urticaria: A worldwide perspective. **World Allergy Organization Journal**, v. 11, n. 1, p. 14, 2018.

KOLKHIR, P. *et al.* Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 2, p. 458-466, 2019.

KOLKHIR, P. *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 149, n. 6, p. 1819-1831, 2022a.

KOLKHIR, P. *et al.* Urticaria. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 61, 2022b.

KONSTANTINOOU, G. N. *et al.* EAACI/GA2LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. **European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 64, n. 9, p. 1256-1268, 2009.

KONSTANTINOOU, G. N.; KONSTANTINOOU, G. N. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: A systematic review and meta-analysis. **Clinical and Translational Allergy**, v. 9, p. 42, 2019.

KOZEL, M. M. A. *et al.* Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 3, p. 387-391, 2001.

KULTHANAN, K. *et al.* Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis and systematic review. **Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, v. 6, n. 2, p. 586-599, 2018.

KULTHANAN, K. *et al.* Factors predicting the response to cyclosporin treatment in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 11, n. 5, p. 736-755, 2019.

KULTHANAN, K. *et al.* Evidence for histamine release in chronic inducible urticaria - A systematic review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 901851, 2022.

LAPI, F. *et al.* Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: Results from a nationwide, population-based study in Italy. **British Journal of Dermatology**, v. 174, n. 5, p. 996-1004, 2016.

LARENAS-LINNEMANN, D. *et al.* Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. **Allergy**, v. 73, n. 7, p. 1562-1566, 2018a.

LARENAS-LINNEMANN, D. *et al.* Very rarely chronic urticaria can be caused by cancer and if so, resolves with its cure. **Allergy**, v. 73, n. 9, p. 1925-1926, 2018b.

MAGERL, M. *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**, v. 71, n. 6, p. 780-802, 2016.

MARCELINO, J. *et al.* What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients - Results of the CORSA Study. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 742470, 2021.

MAURER, M. *et al.* Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 2, p. 638-649, 2018a.

MAURER, M. *et al.* Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. **World Allergy Organization Journal**, v. 11, n. 1, p. 32, 2018b.

MAURER, M. *et al.* Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. **Allergy**, v. 74, n. 12, p. 2550-2553, 2019.

MAURER, M. *et al.* Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 181, n. 5, p. 321-333, 2020a.

MAURER, M. *et al.* Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. **World Allergy Organization Journal**, v. 13, n. 9, p. 100460, 2020b.

METZ, M. *et al.* Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 59, n. 1, p. 38-45, 2020.

MOSTMANS, Y. *et al.* Markers for the involvement of endothelial cells and the coagulation system in chronic urticaria: a systematic review. **Allergy**, v. 76, n. 10, p. 2998-3016, 2021.

MUSSI, M. M.; FERRIANI, V. P. L. **Condutas em Pediatria**. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2019. 808p.

ÖZKAYA, E. *et al.* Doxepin in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective, cross-sectional study from Turkey. **Dermatologic Therapy**, v. 32, n. 4, p. e12993, 2019.

ROTHBAUM, R.; MCGEE, J. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 9, p. 209-213, 2016.

SÁNCHEZ-BORGES, M. *et al.* Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 4, p. 698-701, 2015.

SÁNCHEZ-BORGES, M. *et al.* Current and potential biologic drugs for the treatment of chronic urticaria. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 40, n. 4, p. 609-623, 2020.

SÁNCHEZ-BORGES, M. *et al.* The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. **World Allergy Organization Journal**, v. 14, n. 6, p. 100533, 2021a.

SÁNCHEZ-BORGES, M. *et al.* The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. **World Allergy Organization Journal**, v. 14, n. 6, p. 100546, 2021b.

SCHMETZER, O. *et al.* IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 3, p. 876-882, 2018.

SCHOEPKE, N. *et al.* Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. **Allergy**, v. 74, n. 12, p. 2427-2436, 2019.

SCHOEPKE, N. **Symptomatic dermographism / Urticaria factitia**. (s.d). Disponível em: <<http://www.urtikaria.net/en/forms-of-urticaria/chronic-physicalinducible-urticaria/urticaria-factitia.html>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2021

SIEBENHAAR, F. *et al.* High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 3, p. 672-679, 2009.

SILPA-ARCHA, N.; KULTHANAN, K.; PINKAEW, S. Physical urticaria: Prevalence, type and natural course in a tropical country. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 10, p. 1194-1199, 2011.

STAEVSKA, M. *et al.* The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 3, p. 676-682, 2010.

TÜRK, M. *et al.* Experience-based advice on stepping up and stepping down the therapeutic management of chronic spontaneous urticaria: Where is the guidance? **Allergy**, v. 77, n. 5, p. 1626-1630, 2022.

WELLER, K. *et al.* Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: a real life study. **Allergy**, v. 73, n. 10, p. 2073-2075, 2018.

YENER, M. *et al.* The evaluation of prevalence of fibromyalgia in patients with chronic urticaria. **Medical Science Monitor**, v. 19, n. 1, p. 757-761, 2013.

ZHAO, Z.-T. *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 6, p. 1742-1750.e4, 2016.

ZUBERBIER, T. *et al.* EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. **Allergy**, v. 64, n. 10, p. 1427-1443, 2009.

ZUBERBIER, T. *et al.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. **Allergy**, v. 69, n. 7, p. 868-887, 2014.

ZUBERBIER, T. *et al.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. **Allergy**, v. 73, n. 7, p. 1393-1414, 2018.

ZUBERBIER, T. *et al.* The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. **Allergy**, v. 77, n. 3, p. 734-766, 2022.

8. Anexos

ANEXO A - Urticaria Activity Score - 7 days (UAS7)

Dias	Número de urticas (lesões de urticária) que apareceram na pele nas últimas 24 horas					Prurido (coceira) nas últimas 24 horas			Pontuação urticas	Pontuação prurido
	Nenhuma (0)	Menos de 20 lesões (1)	De 20 a 50 lesões (2)	Mais de 50 lesões (3)	Nenhum (0)	Leve, presente mas não incomoda nem atrapalha (1)	Moderado, incomoda mas não interfere nas atividades diárias e sono (2)	Grave, incomoda e interfere nas atividades diárias e sono (3)		
1	__/__/__									
2	__/__/__									
3	__/__/__									
4	__/__/__									
5	__/__/__									
6	__/__/__									
7	__/__/__									
Pontuação parcial										
Pontuação total										

ANEXO B - Urticaria Control Test (UCT)

UCT – versão curta

Nome: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____

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?
 Muito frequente Frequente Algumas vezes Raramente Nunca
4. **De maneira geral**, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?
 Nada Pouco Mais ou menos Bem Totalmente

ANEXO C - Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)

CUQ2oL

Nome: _____

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 obrigada!

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

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

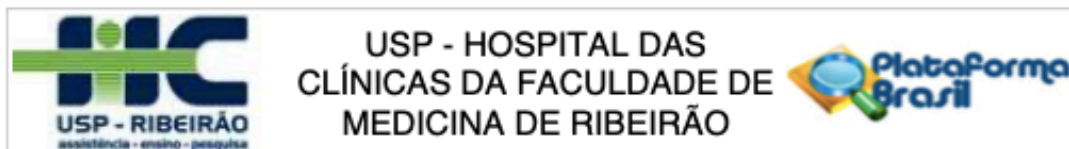
22. Suas atividades esportivas são limitadas por causa da urticária?

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

ANEXO D - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com urticária crônica em Centro de Referência e Excelência em Urticária (UCARE)

Pesquisador: JULIANA AUGUSTA SELLA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82879318.7.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.499.191

Apresentação do Projeto:

A urticária crônica (UC) representa uma doença dermatológica com alta morbidade, que leva a grande prejuízo da qualidade de vida. Existem vários estudos demonstrando a prevalência dos subtipos de UC, e é muito bem definido o tratamento desta doença por consenso internacional. Entretanto, existem poucas publicações descrevendo as características clínicas e tratamento de pacientes com UC em nosso meio. O presente estudo tem como objetivo analisar pacientes com UC que estão em seguimento em Centro de Referência em nosso meio, a fim de correlacionar características clínicas e eficácia de diferentes tipos de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

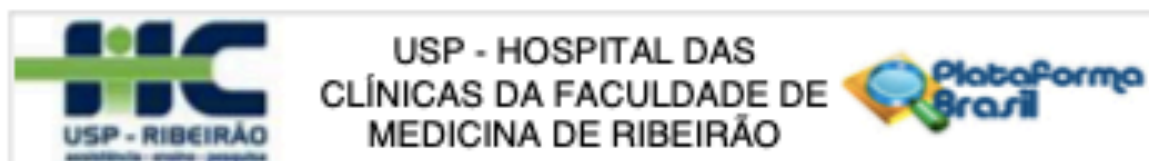
O objetivo deste estudo é analisar pacientes com urticária crônica em relação a características clínicas, aspectos da fisiopatologia da doença, e resposta aos diferentes tipos de tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de pesquisa que apresenta risco mínimo.

Ao final deste estudo, será possível construir o perfil de pacientes com urticária crônica em nosso meio, que incluirá as características clínicas destes pacientes, bem como a importância de fatores envolvidos na fisiopatologia da doença, particularmente autoimunidade, e a resposta ao tratamento, com ênfase na proporção de pacientes respondedores a anti-histamínicos em dose convencional; a anti-histamínicos em dose aumentada, de até 4 vezes a habitual; a omalizumabe;

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.499.191

e a outras terapias associadas como ciclosporina e antileucotrieno.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo a ser realizado em um centro de referência que irá incluir os pacientes que fizeram seguimento no Serviço de Alergia e Imunologia do HCFMRP-USP, entre os anos de 2011 a 2017. Levantamento preliminar revelou que aproximadamente 500 pacientes foram atendidos e/ou estão em seguimento neste período no Serviço. Será realizada revisão de prontuários seguindo protocolo para avaliar dados demográficos, características clínicas, achados laboratoriais, e dados relativos à terapia realizada e resposta ao tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo e busca a análise de prontuários de pacientes submetidos à acompanhamento clínico há muitos anos atrás, muitos dos pacientes não acompanham mais neste hospital.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa - fevereiro de 2018, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

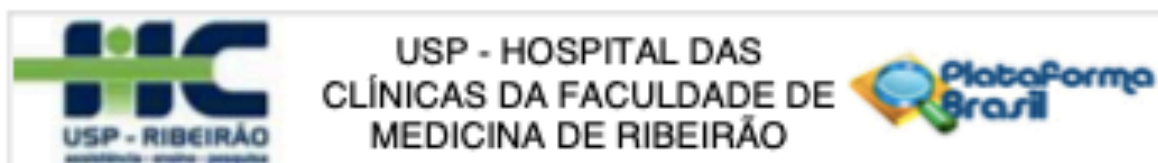
Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1041529.pdf	05/02/2018 20:33:30		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_UPC.pdf	05/02/2018 20:32:58	JULIANA AUGUSTA SELLA	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.499.191

Orçamento	Orçamento.pdf	05/02/2018 20:32:43	JULIANA AUGUSTA SELLA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_dispenza.pdf	01/02/2018 22:04:36	JULIANA AUGUSTA SELLA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_comite_de_etica_JULIANA_SEL LA.pdf	01/02/2018 21:47:56	JULIANA AUGUSTA SELLA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	18/01/2018 21:10:07	JULIANA AUGUSTA SELLA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 19 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br