

## Educação Médica Contínua

# Urticária Crónica - Do Diagnóstico ao Tratamento

Ana Célia Costa<sup>1</sup>, Sofia Campina<sup>2</sup>, Pedro Andrade<sup>3</sup>, Paulo Filipe<sup>4</sup>, Arminda Guilherme<sup>5</sup>, Margarida Gonçalo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia/Graduated Consultant of Immunoallergology; Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte; Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Imunoalergologia/Consultant of Immunoallergology; Unidade de Imunoalergologia do Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant of Dermatology; Serviço de Dermatologia Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Portugal

<sup>4</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia/Graduated Consultant of Dermatology; Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria, Professor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

<sup>5</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia/Graduated Consultant of Immunoallergology; Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Portugal

<sup>6</sup>Assistente Hospitalar Graduada Senior de Dermatologia/Consultant Chief of Dermatology; Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Professora Auxiliar de Dermatologia/Assistant Professor of Dermatology da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

**RESUMO** – Cerca de 20 % da população sofre pelo menos um episódio de urticária e 0,5 a 1 % sofre de urticária crónica, com uma duração média entre 1 e 5 anos e uma maior incidência em mulheres entre os 20 e os 40 anos. Dada a publicação, em 2014, de recomendações europeias para a sua orientação diagnóstica e terapêutica, os autores fazem uma revisão dos vários aspetos da urticária crónica. A urticária crónica, resultante da libertação de mediadores pró-inflamatórios do mastócito, caracteriza-se pelo aparecimento diário ou quase diário, de lesões cutâneas maculopapulares, eritematosas, pruriginosas e/ou angioedema, que persistem por um período superior a 6 semanas. Classifica-se em urticária crónica espontânea ou indutível, sendo aconselhável a realização de exames complementares de acordo com a história clínica. O tratamento é sintomático, baseado em evidência, sendo a 1ª linha os anti-histamínicos H1 de 2ª geração, que podem ser aumentados até 4x a dose aprovada e numa 3ª linha, fármacos como o omalizumab ou a ciclosporina. Dado o impacto negativo na qualidade de vida e os custos que esta patologia crónica acarreta, é de extrema importância alertar os clínicos para a necessidade de diagnóstico e tratamento correcto precoces e, se necessário, referência atempada para centros especializados, tendo sempre como objetivo o controlo completo dos sintomas, da forma mais segura possível.

**PALAVRAS-CHAVE** – Anti-Histamínicos H1; Ciclosporina; Doença Crónica; Omalizumab; Prurido; Urticária.

## Chronic Urticaria – From Diagnose to Treatment

**ABSTRACT** – Around 20% of the population suffers at least one urticaria episode, with 0.5 to 1% suffering from chronic urticaria. This disease has a mean duration of 1 to 5 years, and it has a higher incidence in women between 20 and 40 years old. Due to the publication in 2014 of the European guidelines for the management of urticaria, the authors performed a revision covering different aspects of chronic urticaria. Chronic urticaria is mainly driven by the release of pro-inflammatory mediators from mast cells. It is characterized by the daily or almost daily appearance of transient itchy wheals and/or angioedema for more than 6 consecutive weeks. It is classified as either chronic spontaneous or inducible urticaria. Complementary diagnostic tests based on clinical history are recommended. An evidence-based symptomatic treatment includes as 1<sup>st</sup> line non-sedating 2<sup>nd</sup> generation anti-histamines H1, which can be up dosed up to 4 times. Omalizumab and cyclosporine are 3<sup>rd</sup> line therapeutic options. Due to the

**Correspondência:** Célia Costa  
Serviço de Imunoalergologia - Hospital de Santa Maria  
Av. Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa, Portugal  
Tel.: +351 217 805 000 - Fax: +351 217 805 610  
**E-mail:** [anaceliacosta@sapo.pt](mailto:anaceliacosta@sapo.pt)

**Recebido/Received**  
12 Setembro/12 September 2016  
**Aceite/Accepted**  
12 Outubro/12 October 2016

## Educação Médica Contínua

highly negative impact on patients' quality of life together with the costs associated with this disease, it is highly important to raise awareness within the medical community. A correct and early diagnosis, along with the appropriate and timely referral to specialized centers has the main purpose of total symptom control in the safest possible way.

**KEY-WORDS** – Chronic Disease; Cyclosporine; Histamine H1 Antagonists; Pruritus; Omalizumab; Urticaria.

### 1. INTRODUÇÃO

A prevalência da urticária crónica varia entre as populações avaliadas, mas estima-se que 0,5 a 1% da população mundial possa sofrer desta patologia. O pico de incidência verifica-se entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo duas vezes mais prevalente no género feminino.<sup>1</sup> Na maioria dos casos é uma doença autolimitada com uma duração de 1-5 anos, mas em até 20% dos doentes pode durar entre 5-10 anos, estando descritos casos raros de duração superior a 50 anos. Afeta negativamente e de forma significativa a qualidade de vida dos doentes e está associada a elevados custos diretos e indiretos.<sup>1</sup> Sendo uma doença psicologicamente debilitante e com um significativo impacto socioeconómico, é essencial a sua correta identificação e posterior empenho em estratégias terapêuticas dirigidas ao controlo total da sintomatologia. Com este pressuposto, os autores apresentam uma revisão do tema, sabendo que a avaliação clínica, o diagnóstico e a escolha da melhor abordagem terapêutica são desafios constantes para todos os profissionais que se deparam com doentes com urticária crónica.

### 2. CLÍNICA

A urticária é a manifestação de um grupo heterogéneo de doenças e caracteriza-se pelo aparecimento de lesões maculopapulares eritematosas que desaparecem à

digito-pressão, por vezes confluentes e com um centro claro rodeado por um halo eritematoso. As lesões são pruriginosas, de carácter flutuante, evanescente (duração de cada lesão inferior a 24 h), regredem sem qualquer lesão residual mas são frequentemente recorrentes. Quando há envolvimento das estruturas profundas da hipoderme e das mucosas surge o angioedema que ocorre habitualmente associado às pápulas de urticária (confinadas às camadas superficiais da pele) e raramente de forma isolada (contrastando com o angioedema associado aos inibidores de enzima de conversão da angiotensina ou o angioedema hereditário). O angioedema raramente é pruriginoso, pode ser acompanhado de dor e regrede mais lentamente (48-72 horas)<sup>1,2</sup> (Fig. 1).

De acordo com a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), a urticária (e/ou angioedema) classifica-se em **urticária aguda**, se tem uma duração até 6 semanas e **urticária crónica (UC)** se a duração for igual ou superior a 6 semanas. **AUC** subdivide-se em **urticária crónica induzível (UCI)**, se um fator causal exógeno, físico ou não, for identificado e **urticária crónica espontânea (UCE)**, designada anteriormente de urticária crónica idiopática, quando não se identifica um estímulo externo.<sup>1</sup> AUCI, com distintas expressões (urticária ao frio, urticária retardada à pressão, etc), pode coexistir coma UCE, num mesmo doente (Tabela 1).<sup>1,2</sup>

A UCE é a forma mais comum de UC (60 a 80% dos casos) e acompanha-se de angioedema em cerca de 40-50% dos doentes, estando neste caso associada a um curso mais prolongado tal como quando coexiste com UCI.<sup>3-6</sup>

A UCE, pela imprevisibilidade dos surtos e pelo compromisso da imagem corporal afeta de forma crónica o desempenho das atividades diárias e a quantidade e/ou qualidade do sono, com custos diretos consideráveis pelo consumo de medicação, utilização recorrente dos serviços de saúde, e custos indiretos associados ao absentismo e menor desempenho escolar/profissional.<sup>7</sup> O impacto negativo na qualidade de vida pode ser superior a outras patologias dermatológicas crónicas como a psoríase e o eczema atópico.<sup>8,9</sup> Segundo o perfil de saúde de Nottingham, o edema e o prurido são os sintomas que mais incomodam os doentes.<sup>10</sup>

### 3. FISIOPATOLOGIA

A UC resulta da libertação de mediadores pró-inflamatórios do mastócito dérmico e das mucosas mas, ao contrário da reação de hipersensibilidade imediata, não está dependente do reconhecimento do alérgeno pelas IgE específicas da superfície do mastócito. A ativação e desgranulação mastocitária podem ser induzidas por distintos fatores,



**Figura 1** - Lesões máculo-papulares eritematosas, de tamanho e localização variadas, halo de vasoconstricção ou palidez central e crescimento centrífugo.

**Tabela 1 - Classificação da urticária crónica (adaptado de<sup>1</sup>)**

Urticária crónica espontânea (UCE)	Urticária crónica indutível (UCI)
<p>Pápulas de urticária e/ou angioedema que surgem de forma espontânea, i.e., sem fator externo identificado, mas poderão existir causas conhecidas ou desconhecidas subjacentes</p>	<p>Pápulas de urticária e/ou angioedema desencadeado(s) por um fator exógeno identificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>URTICÁRIAS FÍSICAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dermografismo sintomático</b> (início rápido de sintomas localizados após fricção da pele)</li> <li>• <b>Urticária ao frio</b> (indução rápida de sintomas após exposição direta da pele a uma fonte de frio)</li> <li>• <b>Urticária de pressão retardada</b> (Indução retardada dos sintomas após uma pressão direta sustentada sobre a pele)</li> <li>• <b>Urticária solar</b> (Indução rápida dos sintomas após uma exposição direta da pele à luz solar)</li> <li>• <b>Urticária ao calor</b> (Indução rápida dos sintomas após uma exposição direta da pele a uma fonte de calor)</li> <li>• <b>Angioedema vibratório</b> (Desenvolvimento de angioedema após exposição direta da pele a um estímulo vibratório)</li> </ul> </li> <li>➤ <b>URTICÁRIA COLINÉRGICA</b> (Os sintomas são causados por um aumento da temperatura central do corpo, por ex. através de exercício físico ou banhos quentes)</li> <li>➤ <b>URTICÁRIA DE CONTACTO</b> (Indução rápida dos sintomas após exposição direta da pele a uma substância química alérgica ou não)</li> <li>➤ <b>URTICÁRIA AQUAGÉNICA</b> (Indução rápida dos sintomas após exposição direta da pele a água)</li> </ul>

intrínsecos e extrínsecos, e ocorrem a par da ativação de terminações nervosas, vasos dérmicos e células recrutadas,<sup>11</sup> algumas em número superior ao normal mesmo na pele não lesada (células endoteliais, mastócitos e eosinófilos).<sup>12-14</sup> Nas pápulas da UCE há sinais de desgranulação do mastócito e eosinófilo, ativação das células endoteliais (expressão de moléculas de adesão CD31/PECAM-1 – *platelet endothelial cell derived factor*), proliferação vascular, provavelmente dependente do VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ativação da coagulação sanguínea sem lesão vascular mas extravasamento de plasma e recrutamento de células inflamatórias (eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfócitos T e macrófagos).<sup>15</sup> Dados recentes revelam um ambiente de citocinas que aponta para a ativação da resposta inata - IL-(interleucina)-33, IL-25 e TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) - com desvio Th2 (IL-4, IL-5)<sup>14</sup> ou, nalguns casos, Th0, misto Th1/Th2 ou mesmo Th17.<sup>16</sup>

A histamina é um dos mediadores mastocitários mais estudados, mas a frequente ineficácia dos anti-histamínicos H1 na UCE sugere a participação de outros mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente PAF (*platelet activating factor*), prostaglandinas, leucotrienos, CGRP (*calcitonin-gene related peptide*), citocinas e quimiocinas, como o VEGF, CCL-5/RANTES e o TNF-alfa, entre outros. Alguns destes mediadores estão aumentados no sangue periférico e em correlação com a atividade da urticária.

Os fatores que ativam os mastócitos na UC são diversos e de natureza heterogénea, ainda mal conhecidos e possivelmente distintos nas diferentes formas de UCE. Em cerca de metade dos casos de UCE são detetados mecanismos de

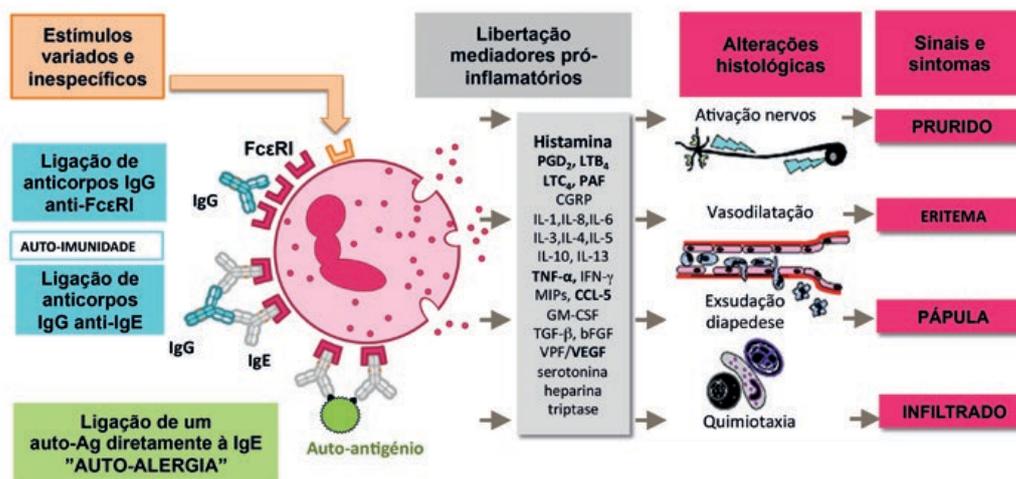
auto reatividade com desgranulação do mastócito cutâneo e do basófilo: o teste do soro autólogo (TSA) é positivo em cerca de 35 a 40 % dos doentes com UCE,<sup>17</sup> o soro destes doentes induz desgranulação de basófilos de dadores normais *in vitro*<sup>18</sup> e 20-60% dos doentes possuem auto-anticorpos IgG ativadores do complemento e dirigidos à sub-unidade alfa do receptor de alta afinidade da IgE (Fcε-RI) ou à própria IgE presente na superfície dos mastócitos e basófilos.<sup>19</sup> Recentemente, a identificação de auto-anticorpos da classe IgE anti-peroxidase tiroideia ou anti-ds DNA, além dos auto-anticorpos da classe IgG anteriormente descritos, sugere que um mecanismo do tipo auto-alergia poderá ser responsável pela desgranulação mastocitária em alguns casos de UCE (Fig. 2).<sup>16,20,21</sup>

Ainda, uma resposta imunológica inata ativada por agentes infecciosos (*Helicobacter pylori*), ou outros estímulos, poderá ter efeito desgranulante do mastócito,<sup>14</sup> particularmente em indivíduos susceptíveis (e.g. polimorfismos nos genes da resposta imuno-inflamatória).<sup>22</sup> Agonistas não imunológicos como a substância P, endorfinas, encefalinas, péptidos endógenos, somatostatina, fatores exógenos como fármacos (codeína, AINEs), alimentos ou aditivos alimentares (ácido benzóico, salicilatos, etc.) ou estímulos locais (frio, pressão, entre outros) podem também induzir libertação de mediadores pró-inflamatórios pelos mastócitos.

#### 4. DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de urticária é clínico, baseado nas características das lesões cutâneas, não existindo exames complementares específicos que permitam confirmar o

## Educação Médica Contínua



**Figura 2** - Fisiopatologia da urticária crônica espontânea, com especial ênfase no papel da IgE envolvida em reações do tipo da auto-alergergia ou auto-imunidade, do papel da IgG anti-receptor de alta afinidade de IgE (FcεRI) do mastócito, além de diferentes outros estímulos que provocam a ativação e desgranulação mastocitária com consequente liberação de múltiplos mediadores, seus efeitos a nível tecidual (nas terminações nervosas, nos vasos dérmicos e na quimiotaxia de células inflamatórias) e consequentes sinais e sintomas clínicos da urticária (adaptado de<sup>9</sup>).

diagnóstico clínico de UCE, nem sendo recomendado um estudo complementar exaustivo<sup>1</sup> apesar de ser a prática comum.<sup>23</sup> O hemograma e doseamento da proteína C reativa/velocidade de sedimentação poderão identificar um estado basal de inflamação que justifique um estudo adicional.<sup>2</sup> Em casos atípicos, severos ou na suspeita de um fator causal subjacente, poderão ser considerados outros estudos analíticos (funções hepática, renal e tiroideia, IgE total e proteinograma electroforético, auto-anticorpos e complemento sérico, análise sumária de urina, microbiológicos (exame parasitológico de fezes e pesquisa de *Helicobacter pylori* por teste respiratório), alergológicos (testes cutâneos por picada e/ou doseamento de IgE específica) ou histológicos (biopsia cutânea).<sup>1,2,22</sup> Não sendo específico para a UCE, o TSA corrobora a origem endógena/auto-reativada urticária, e poderá ser um indicador de uma doença de maior duração, gravidade e refratária às terapêuticas de 1ª e 2ª linha.<sup>24,25</sup> Embora não validado e efetuado em raros centros, o teste de ativação dos basófilos (TAB) por citometria de fluxo tem demonstrado utilidade no diagnóstico de auto reatividade em doentes com UCE.<sup>25,26</sup> O doseamento dos D-dímeros tem sido sugerido como um parâmetro relevante, pois quando elevado, poderá indicar um quadro mais grave e resistente à terapêutica anti-histamínica.<sup>27</sup> Os testes de provocação (pressão, temperatura, fricção, radiação) poderão ser úteis perante suspeita de participação de agentes físicos na indução de surtos de urticária, nomeadamente na UCI.<sup>1</sup>

No diagnóstico diferencial da UCE deverá ser considerado um conjunto de entidades clínicas distintas,<sup>28</sup> a realçar:

**1. Vasculite Urticariforme** – Lesões maculopapulares, frequentemente dolorosas, que persistem individualmente

por mais de 24 horas, evoluem para manchas transitórias de hiperpigmentação e por vezes também púrpura, vesico-bolhas ou ulcero-crostas<sup>28</sup> e podem coexistir com sintomas e sinais gerais (febre, artralgias/mialgias, uveíte/conjuntivite, dor abdominal e dismotilidade gastrointestinal, linfadenopatias ou hepatosplenomegalia).<sup>29</sup> A biópsia cutânea é fulcral na confirmação de vasculite leucocitoclástica e o estudo complementar é frequentemente revelador de hipocomplementémia e quadros autoimunes.<sup>30</sup>

**2. Síndrome de Schnitzler** – É uma síndrome auto-inflamatória com lesões urticariformes, pouco pruriginosas, associada a gamapatia monoclonal (geralmente IgMκ), febre recorrente, dor osteoarticular, linfadenomegalias, elevação da velocidade de sedimentação (36) e que pode progredir para síndromes linfoproliferativo sem até 15% dos casos.<sup>30</sup>

**3. Síndromes auto-inflamatórias**, nomeadamente febre familiar do Mediterrâneo e síndromes periódicas associadas a criopirina (síndrome auto-inflamatória familiar ao frio, síndrome de Muckle-Wells e síndrome crónica infantil neurológica, cutânea e articular (CINCA), um conjunto heterogéneo e raro de patologias caracterizadas por episódios recorrentes de lesões urticariformes associadas a febre e inflamação localizada ou sistémica, sem envolvimento de agentes infecciosos, mecanismos autoimunes ou linfócitos T.<sup>31,32</sup>

## 5. TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica da UCE deve assentar num tratamento sintomático continuado, até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível.<sup>1</sup> Para avaliara atividade da doença, bem como a resposta ao tratamento, é recomendada a utilização do índice de atividade da urticária (*Urticaria Activity Score*,

UAS7). Este índice baseia-se na documentação diária, pelo doente, do número de pápulas (classificação 0 a 3) e da intensidade do prurido (classificação 0 a 3) nas últimas 24 horas, sendo o índice somado durante 7 dias (classificação total 0 a 42). Uma UCE é considerada controlada quando é atingido um índice UAS7 inferior ou igual a 6.<sup>1</sup>

### TERAPÊUTICA DE 1ª/2ª LINHAS

Como 1ª linha terapêutica, são recomendados anti-histamínicos H1 de 2ª geração não sedativos (anti-H1ns).<sup>1</sup> Estes fármacos desenvolvidos na sua maioria a partir de metabolitos de anti-histamínicos H1 de 1ª geração sedativos, têm menos efeitos adversos e provaram ser eficazes quando utilizados diariamente e não somente em casos de agudização.<sup>33</sup> De entre os anti-H1ns, acetirizina, a desloratadina, a fexofenadina, alevocetirizina, a loratadina, a ebastina, a rupatadina e a bilastina, foram testados detalhadamente na UC não existindo dados comparativos quanto à sua eficácia relativa na dose aprovada.<sup>1,34</sup>

Os anti-histamínicos H1 de 1ª geração não são recomendados principalmente devido aos seus efeitos anticolinérgicos e sedativos bem como às múltiplas interações farmacológicas.<sup>35</sup> Um estudo randomizado revelou que os anti-histamínicos H1 de 1ª geração (ex. hidroxizina) quando associados aos de 2ª geração, aumentam a sonolência diária mas não a eficácia no controlo dos sintomas da UCE.<sup>36</sup>

Segundo as recomendações europeias, nos doentes não controlados ao fim de 2 semanas com anti-H1ns em dose aprovada, a dosagem deve ser aumentada até 4x, constituindo esta a 2ª linha terapêutica.<sup>1</sup> De um modo geral, parece existir um acréscimo de eficácia, mantendo-se um bom perfil de segurança, nomeadamente para a desloratadina (até 20mg), levocetirizina (até 20mg), cetirizina (até 20mg), fexofenadina (até 240mg), rupatadina (até 40mg), ebastina (até 20mg) e bilastina (até 80mg).<sup>34</sup> É recomendado o aumento de dose de um único anti-H1ns, em detrimento da combinação de diferentes anti-H1ns, uma vez que não existem estudos que comprovem a eficácia da combinação.<sup>1</sup> A maioria dos anti-H1ns são pré-metabolizados no fígado via citocromo P-450 e eliminados por excreção renal<sup>37</sup> pelo que é aconselhada a redução da dose em doentes com insuficiência hepática e renal. As normas europeias preconizam que cada doente possa experimentar mais do que um anti-H1ns antes de se adicionar uma terapêutica de 3ª linha, uma vez que existem relatos de diferenças individuais na resposta e tolerância ao tratamento, mas são omissos quanto ao número de anti-H1ns a experimentar.<sup>1</sup>

### TERAPÊUTICA DE 3ª LINHA

Cerca de 30% dos doentes com UCE moderada a grave mantêm-se refratários aos anti-H1ns mesmo em doses 4 x superiores à dose diária aprovada, necessitando da associação de terapêutica de 3ª linha que, de acordo com as últimas orientações europeias, inclui omalizumab, ciclosporina ou montelucaste (Tabela 2).<sup>1</sup>

Em relação ao **montelucaste**, uma revisão sistemática recente concluiu que os ensaios não mostram eficácia dos inibidores de leucotrienos em terapêutica isolada e apenas um possível benefício quando utilizados em combinação com anti-histamínicos H1. No entanto, tendo em conta o seu bom perfil de segurança, assim como o seu baixo custo, foi considerado justificável a sua utilização como terapêutica adjuvante em doentes não respondedores aos anti-H1ns.<sup>38</sup>

Existe evidência de eficácia da **ciclosporina A** na UCE refratária a anti-H1ns em séries de casos publicados e estudos controlados.<sup>39-42</sup> Na dose de 3 a 5mg/kg/dia, por um período de 3 a 6 meses a ciclosporina leva ao controlo dos sintomas em cerca de 50% dos doentes,<sup>39</sup> mas a dose ótima, duração do tratamento bem como a forma de o suspender em caso de eficácia não estão bem definidas. Nos doentes parcialmente respondedores, a ciclosporina na dose de 1-2mg/kg/dia continuada até 2 anos pode manter os doentes controlados.<sup>41</sup> Dados os seus frequentes efeitos adversos, é necessária a monitorização regular da pressão arterial, função renal e perfil lipídico durante todo o tratamento. Nos dois estudos aleatorizados e em dupla ocultação ocorreram efeitos adversos em 65 a 73% dos doentes tratados com ciclosporina, com necessidade de interrupção em 6% dos doentes devido a elevações séricas da creatinina.<sup>42</sup> Ainda, a sua metabolização pelo citocromo P-450 explica as frequentes interações farmacológicas (por ex: eritromicina, cetoconazole, cimetidina, atorvastatina) que é necessário ter em atenção.<sup>42</sup>

O **omalizumab** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que se liga à IgE livre e que demonstrou eficácia no tratamento de diversos tipos de UC em ensaios multicêntricos duplamente ocultos e controlados com placebo que incluíram mais de 900 doentes com UCE moderada a grave apesar da terapêutica continuada com anti-H1ns<sup>43-45</sup> e, ainda, em inúmeros relatos de casos clínicos, incluindo a experiência nacional.<sup>46,47</sup> Comparativamente com placebo, a administração subcutânea de omalizumab, na dose de 300 mg a cada 4 semanas durante 12 a 24 semanas, resultou numa redução significativa dos sintomas de urticária em cerca de 66% dos doentes, 44% dos quais ficaram assintomáticos, num aumento significativo do número de dias sem angioedema, bem como na melhoria significativa da qualidade de vida.<sup>43-45</sup> O reaparecimento dos sintomas de urticária após a sua suspensão em doentes controlados é frequente, mas quando reintroduzido, o omalizumab mantém uma eficácia sobreponível à inicial.<sup>48,49</sup> De um modo geral, o omalizumab foi bem tolerado, tendo sido reportadas algumas reações no local da administração, sem necessidade de descontinuação do tratamento. No tratamento da UCE não foram reportados casos graves de anafilaxia. Desconhecem-se os efeitos adversos a longo prazo no tratamento desta patologia, mas não parece haver aumento do risco de eventos cardiovasculares ou malignidade no tratamento da asma.<sup>50</sup> A combinação de elevada eficácia e bom perfil de segurança foi recentemente analisada utilizando a

## Educação Médica Contínua

**Tabela 2 - Principais estudos de eficácia do omalizumab, ciclosporina, monteculaste e prednisolona no tratamento da urticária crônica espontânea.**

Terapêutica	Dosagem	Nº doentes	Eficácia (% respondedores)*	Parâmetros avaliados	Referências
Omalizumab	300mg	12	58 %	UAS	70
	300mg	26	64 %	UAS7	71
	300mg	45	33 %	UAS7	72
	300mg	110	82 %	SGA	73
	300mg	67	44%	UAS7	44
	300mg	30	60 %	SGA	74
	300mg	252	34 %	UAS7	43
	150mg	68	69 %	UAS7	75
	150mg	51	75 %	UAS7	49
	300mg	7	100 %	UAS7	46
	150mg	81	36 %	UAS7	45
Ciclosporina	3mg/kg	23	57 %	UAS modificado	76
	4mg/kg	29	66 %	UAS modificado	77
	5mg/kg	10	70 %	SGA	78
	5mg/k	40	45 %	SGA (somente prurido)	39
	3 a 5mg/kg	43	63 %	SGA	42
	3mg/kg	100	62 %	UAS modificado	79
Montelucaste	10mg/dia	76	73 %	Escala de eficácia própria	80
		24	20 %	Escala de eficácia própria	81
		25	48 %	Escala de eficácia própria	82
Prednisolona	20mg/dia	10	47 %	SGA	78
	25mg/dia	86	60 %	VAS	54

\*As escalas de avaliação e critérios utilizados para classificação de doentes como respondedores variou entre os diferentes estudos

UAS – Urticaria Activity Score – Índice diário de atividade da urticária

UAS7 – Weekly Urticaria Activity Score - Índice semanal de atividade da urticária

SGA – Subjet Global Assesment – relato verbal do doente ao tratamento

VAS – Visual Analog Scale – Escala visual analógica

escala GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) concluindo que existe evidência científica que suporta a utilização do omalizumab no tratamento da UCE, pelo menos durante 6 meses.<sup>51</sup> Desde 2014 existe aprovação da EMA (*European Medical Agency*) para a sua utilização na UCE acima dos 12 anos.

As revisões que tentam comparar as três terapêuticas de 3ª linha têm sido inconclusivas dadas as diferentes escalas de avaliação utilizadas nos estudos com cada uma das terapêuticas.<sup>52</sup> Dois estudos observacionais retrospectivos compararam o tratamento de doentes com UCE moderada

a grave, com omalizumab ou com ciclosporina, tendo-se verificado que os doentes tratados com omalizumab apresentaram uma melhoria da doença superior. A percentagem de doentes com eventos adversos foi semelhante, mas nos tratados com omalizumab estes assemelhavam-se aos sintomas de urticária, tornando difícil o estabelecimento de causalidade, enquanto aqueles relatados para a ciclosporina foram consistentes com o seu conhecido perfil de efeitos adversos.<sup>53</sup>

Nas exacerbações da urticária, as orientações europeias recomendam a utilização de **corticoides sistémicos**

por períodos máximos de **10 dias**, mas não existem estudos randomizados, duplamente ocultados e controlados com placebo que demonstrem a sua eficácia, Apenas um estudo retrospectivo em larga escala mostrou uma redução da agudização da doença em cerca de 50% dos casos e ulterior resposta à dose aprovada de anti-H1ns após um curso curto de prednisolona oral (0,3 a 0,5mg/kg) em doentes previamente refratários a anti-H1ns.<sup>54</sup> Dados os potenciais efeitos adversos de um tratamento a longo prazo com corticoides sistémicos, nomeadamente o desenvolvimento de diabetes, dislipidemia, hipertensão, osteoporose, entre outros, o seu uso é recomendado somente durante períodos curtos e na dose mínima possível, com o objetivo de controlar a doença em períodos de agudização.<sup>1</sup>

### 6. SITUAÇÕES PARTICULARES

As normas de orientação diagnóstica e terapêutica para a urticária incluem também recomendações para as crianças, idosos, grávidas e lactantes, sendo de crucial importância atender a fatores muito particulares como a idade, as doses prescritas, a disponibilidade de formulações (soluções orais) e a possível interferência com o desenvolvimento do feto.<sup>1</sup>

Na **UC em idade pediátrica**, as causas subjacentes não diferem das do adulto mas não se verifica o predomínio feminino característico da idade adulta, a duração média parece ser habitualmente menor e é menor a frequência de angioedema.<sup>55</sup> Os anti-histamínicos H1 sedativos de 1ª geração são particularmente desaconselhados na idade pediátrica e, tal como nos adultos, os anti-H1ns são recomendados como a 1ª linha de tratamento, seguido de aumento de dose ajustada ao peso da criança (2ª linha), se os sintomas persistirem após 2 semanas.<sup>1</sup> A escolha de anti-H1ns em crianças muito jovens vai depender, também, da disponibilidade de formulações orais e da comprovação de segurança nessas idades.<sup>56</sup> Os corticoides sistémicos podem ser necessários durante uma exacerbação (máximo de 10 dias), mas com precaução devido a efeitos adversos como o atraso de crescimento, particularmente relevante na criança.<sup>57</sup> A 3ª linha de tratamento inclui adição de omalizumab, ciclosporina ou montelucaste.<sup>1</sup>

A ciclosporina tem demonstrado a sua eficácia no tratamento da UCE em idade pediátrica em casos isolados ou pequenos grupos de doentes, mas devido aos seus efeitos secundários, a utilização deste fármaco neste grupo etário deve ser muito bem ponderada.<sup>58,59</sup> O omalizumab está aprovado na UCE para doentes com idade igual ou superior a 12 anos, mas a sua eficácia e segurança têm sido demonstradas em pequenos estudos com crianças de idade inferior.<sup>60,61</sup>

Nos **doentes geriátricos** ( $\geq 65$  anos) deverão também ser seguidas as mais recentes recomendações europeias. Trata-se contudo de um grupo com várias comorbidades, habitualmente polimedicado, sendo necessário ter em conta possíveis interações medicamentosas, nomeadamente com a ciclosporina, e considerar a função renal e/ou hepática que podem ter impacto na eficácia e segurança da medicação.<sup>1</sup>

Por exemplo, a baixa taxa de depuração da loratadina na população geriátrica, comparada com a população normal, o metabolismo hepático desta e da desloratadina, tornam estes fármacos não recomendados em doentes geriátricos com insuficiência hepática ou com atingimento renal.<sup>62</sup> De referir, ainda, que poderá haver uma potenciação de efeitos adversos com o uso de ciclosporina e corticoides sistémicos, particularmente em doentes geriátricos com hipertensão arterial e baixa taxa de filtração glomerular.<sup>63</sup>

Relativamente às **grávidas e lactantes**, algumas doentes com UC refratária referem uma resolução espontânea quando engravidam com recorrência no pós-parto, enquanto outras têm agravamento das queixas de urticária durante a gravidez.<sup>64</sup> Embora seja boa prática clínica evitar tratamentos durante a gravidez, nas doentes com sintomas de maior intensidade alguns tratamentos podem ser efetuados sem risco embriogénico ou teratogénico.<sup>1</sup> De reforçar que os anti-histamínicos H1 sedativos de 1ª geração não devem ser usados, sendo os anti-H1ns recomendados como primeira linha de tratamento, uma vez que parecem ser uma opção segura para as grávidas e lactantes.<sup>65</sup> Os corticoides sistémicos podem ser usados na mulher grávida, à semelhança do tratamento de doença reumatológica ou asma, mas na menor dose possível e por pequenos períodos.<sup>66</sup> Não parece haver risco acrescido com o montelucaste na mulher grávida mas a escassez de estudos clínicos não permite atestar um grau de evidência clínico satisfatório.<sup>67</sup> A ciclosporina deve ser considerada com extrema precaução devido aos seus potenciais efeitos embriotóxicos e teratogénicos.<sup>68</sup> A experiência com o omalizumab na mulher grávida, principalmente com UCE, ainda é limitada, embora um estudo observacional, prospetivo em grávidas com asma sob tratamento com omalizumab tenha demonstrado um bom perfil de segurança.<sup>69</sup>

### 7. CONCLUSÕES

A UC tem um impacto significativamente negativo na qualidade de vida dos doentes, com elevados custos diretos e indiretos, salientando-se a importância para a necessidade de diagnóstico e tratamento corretos e precoces, com referenciação atempada para centros especializados. O diagnóstico de UC é clínico, não sendo recomendadas investigações exaustivas, exceto para diagnóstico diferencial ou identificação de fatores subjacentes nos casos graves e de difícil controlo. Na abordagem terapêutica, deve-se ter em conta que o objetivo é o controlo completo dos sintomas, da forma mais segura possível.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

## Educação Médica Contínua

### REFERÊNCIAS

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69:868-87.
- Gimenez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29:3-11.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004; 59:869-73.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011; 66:317-30.
- Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009; 64:1715-21.
- Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:387-91.
- Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 2008; 144:35-9.
- Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy*. 2009; 64:581-8.
- Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11:171-80.
- ODonnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997; 136:197-201.
- Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:30.
- Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014; 171:505-11.
- Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44:1053-60.
- Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015; 172:1294-302.
- Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12:229-31.
- Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-alpha among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:469-74.
- Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013; 68:27-36.
- Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9:286-90.
- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity ige receptor as a cause of histamine-release in chronic urticaria. *New Engl J Med*. 1993; 328:1599-604.
- Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaia D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011; 6:e14794.
- Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin e in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Intl Arch Allergy Immunol*. 2013; 161:154-8.
- Losol P, Yoo HS, Park HS. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014; 6:13-21.
- Wu CH, Ardern-Jones MR, Eren E, Venter C. An observational study of the diagnosis and management of chronic urticaria in the UK. *Intl Arch Allergy Immunol*. 2015; 167:1-8.
- Celen OM, Kutlubay Z, Aydemir EH. Usefulness of the autologous serum test for the diagnosis of chronic idiopathic urticaria. *Ann Dermatol*. 2014; 26:592-7.
- Hipolito AC. Diagnóstico de urticária crônica autoimune -Estudo de ativação dos basófilos por citometria de fluxo. [consultado Jan 2016] Disponível em: [http://repositorio.ul.pt/.../18102\\_ulsd\\_dep.17630\\_Tese\\_de\\_mestrado](http://repositorio.ul.pt/.../18102_ulsd_dep.17630_Tese_de_mestrado). [www.biblioteca.fm.ul.pt](http://www.biblioteca.fm.ul.pt). 2009.
- Christensen CU, Vestergaard C, Hoffmann HJ. Activation markers CD63 and CD203c are upregulated in chronic urticaria. *Allergy*. 2014; 69:581.
- Asero R. D-dimer: A biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:983-6.
- Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015; 150:41-50.
- Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clinical Reviews in Allergy Immunol*. 2002; 23:201-16.
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JWM, Simon

- A. Schnitzler syndrome: Beyond the case reports: Review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 37:137-48.
31. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:388-90.
  32. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11:12-20.
  33. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol*. 2013 27; 93:168-74.
  34. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: An abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73:710-6.
  35. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H-1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65:459-66.
  36. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating H1 -antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014; 171:148-54.
  37. Simons FER, Silver NA, Gu XC, Simons KJ. Clinical pharmacology of H-1-antihistamines in the skin. *J Allergy Clinical Immunol*. 2002; 110:777-83.
  38. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10:24.
  39. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: Clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2003; 24:285-90.
  40. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000; 143:365-72.
  41. Kessel A, Toubi E. Low-dose cyclosporine is a good option for severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:970.
  42. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:705-9.
  43. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:101-9.
  44. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368:924-35.
  45. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Baskan EB, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on h-1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135:67-75.
  46. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol*. 2015;43:168-73.
  47. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Eficácia do tratamento com omalizumab na urticária crónica espontânea resistente à terapêutica habitual combinada.
  48. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150:288-90.
  49. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73:57-62.
  50. Lang DM. Omalizumab is efficacious for management of recalcitrant, antihistamine-resistant chronic urticaria. *Drugs Today*. 2015 ; 51:367-74.
  51. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*. 2015; 173:404-15.
  52. Mitchell S, Balp MM, Samuel M, McBride D, Maurer M. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol*.2015; 54:1088-104.
  53. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O, et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015; 11:21.
  54. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20:386-90.
  55. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21:102-8.
  56. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Childhood-Educ Pract Ed*. 2015; 100:122-31.
  57. Ahmed SF, Tucker P, Mushtaq T, Wallace AM, Williams DM, Hughes IA. Short-term effects on linear growth and bone turnover in children randomized to receive

## Educação Médica Contínua

- prednisolone or dexamethasone. *Clin Endocrinol.* 2002; 57:185-91.
58. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26:409-13.
  59. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:434-8.
  60. Asero R, Casalone R, Iemoli E. Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014; 46: 41-2.
  61. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, Jafarian F, Maurer M, Ben-Shoshan M. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:585-8.
  62. Hilbert J, Moritzen V, Parks A, Radwanski E, Perentesis G, Symchowicz S, et al. The Pharmacokinetics of loratadine in normal geriatric volunteers. *J Int Med Res.* 1988;16:50-60.
  63. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14:481-8.
  64. Lawlor F. Urticaria and angioedema in pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34:149-56.
  65. Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:16-32.
  66. Mcgee DC. Steroid use during pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2002; 16:26-39.
  67. Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2010; 56:881-2.
  68. Cliff DE, Thorn RJ, Passarelli EA, Kapoor M, LoPiccolo MK, Richendrfer HA, et al. Effects of embryonic cyclosporine exposures on brain development and behavior. *Behav Brain Res.* 2015; 282:117-24.
  69. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clinical Immunol.* 2015 ; 135:407-12.
  70. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:569-73.
  71. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:202-9.
  72. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:567-73.
  73. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jauregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Therap.* 2013; 13:1225-8.
  74. Altman MC, Naimi DR. Omalizumab for chronic urticaria. *New Engl J Med.* 2013; 368:2528-30.
  75. Sussman G, Hebert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112:170-4.
  76. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy.* 1997; 52:312-6.
  77. Inaloz HS, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: A clinical and immunological evaluation. *J Dermatol.* 2008; 35:276-82.
  78. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Cyclosporin A in patients affected by Chronic Idiopathic Urticaria: A therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001; 23:205-13.
  79. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy.* 2010; 65:1478-82.
  80. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34:1401-7.
  81. Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir Med.* 2011; 105:S84-S8.
  82. Lynch N, Khan S. Efficacy of montelukast in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41:1836.

### VERIFIQUE O QUE APRENDEU

**1. Sobre a urticária crónica espontânea (UCE), assinale a opção falsa:**

- a) Engloba um grupo heterogéneo de doenças cujo padrão de reação cutânea é caracterizado pelo aparecimento súbito de pápulas eritematosas acompanhadas ou não de angioedema
- b) Urticária em que existe um desenvolvimento espontâneo de sintomas sem qualquer fator desencadeante identificado e que inclui as urticárias crónicas com um mecanismo autoimune subjacente
- c) Afecta 0,5 a 1 % da população em geral
- d) Verifica-se uma remissão espontânea da doença entre 1 a 5 anos em 100 % dos casos

**2. Qual dos seguintes fatores contribui para a diminuição da qualidade de vida de doentes com urticária crónica espontânea:**

- a) Compromisso da imagem corporal
- b) Impacto no desempenho das atividades diárias e na quantidade e/ou qualidade do sono
- c) Incapacidade provocada pelos surtos imprevisíveis
- d) Todas as anteriores

**3. Qual(ais) da(s) seguinte(s) patologia(s) pode(m) ser diferenciada(s) da urticária**

**utilizando o algoritmo para a abordagem diagnóstica:**

- a) Vasculite urticariforme
- b) Síndrome de Schnitzler
- c) Síndromes auto-inflamatórias
- d) Todas as anteriores

**4. Como deve ser avaliada a gravidade e resposta terapêutica nos doentes com urticária crónica espontânea:**

- a) *Através do doseamento de VS e PCR*
- b) *Usando o registo diário do score de actividade da urticária (UAS), que inclui o score prurido e o score pápulas*
- c) *Através da contagem do nº de lesões cutâneas*
- d) *Nenhuma das anteriores*

**5. Qual das seguintes terapêuticas adjuvantes ao tratamento com anti-histamínicos H1 não sedativos tem uma maior evidência científica de eficácia e segurança no tratamento da urticária crónica espontânea:**

- a) Ciclosporina A
- b) Montelukaste
- c) Omalizumab
- d) Dapsona

Chave: 1d); 2d); 3d); 4b); 5c)