



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUCIANA COSTA RIBEIRO

ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO PARA O MANEJO DA URTICÁRIA CRÔNICA
ESPONTÂNEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

CAMPINAS

2022

LUCIANA COSTA RIBEIRO

ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO PARA O MANEJO DA URTICÁRIA CRÔNICA
ESPONTÂNEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na
área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e
Protocolos de Tratamento em Saúde

ORIENTADOR: PROF.DR. ELI MANSUR

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANDRÉA FERNANDES ELOY DA COSTA
FRANÇA

Este trabalho corresponde à versão final da dissertação
defendida pela aluna Luciana Costa Ribeiro, e orientado
pelo Prof. Dr. Eli Mansur.

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

R354e Ribeiro, Luciana Costa, 1992-
Elaboração de protocolo para o manejo da urticária crônica espontânea no hospital de clínicas da Unicamp / Luciana Costa Ribeiro. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Eli Mansur.
Coorientador: Andréa Fernandes Eloy da Costa França.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Urticária crônica espontânea. 2. Gerenciamento clínico. 3. Protocolo. I. Mansur, Eli. II. França, Andréa Fernandes Eloy da Costa, 1977-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Protocol for the management of spontaneous chronic urticaria at Unicamp

Palavras-chave em inglês:

Chronic spontaneous urticaria

Disease management

Protocol

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Eli Mansur [Orientador]

Solange Oliveira Rodrigues Valle

Ariana Campos Yang

Data de defesa: 27-06-2022

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8211-0275>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9233431109994041>

Comissão Examinadora da Defesa de Mestrado
Luciana Costa Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Eli Mansur

Co-orientadora: Profa. Dra. Andréa Fernandes Eloy da Costa França

Membros Titulares:

1- Prof. Dr. Eli Mansur

2- Prof. Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle

3- Prof. Dra. Ariana Campos Yang

Programa de Pós-Graduação em Qualificação dos Processos Assistenciais da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 27/06/2022

Lista de abreviaturas e siglas

ACTG	IgG anti-tireoglobulina
AE	Angioedema
AEH	Angioedema hereditário
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALT	Alanina transaminase
Anti-H1	Inibidor do receptor 1 da histamina
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CU-Q2oL	Questionário de qualidade de vida (<i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>)
DeCS	Descritores em ciências da saúde
H1	Receptor 1 da histamina
IDPP4	Inibidores da dipeptidil peptidase 4
iECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgG anti-TPO	Imunoglobulina G anti-peroxidase tireoidiana
IgM	Imunoglobulina M
MeSH	<i>Medical subject headings</i>
PCR	Proteína C reativa
SUS	Sistema Único de Saúde
TPO	Teste de provocação oral
TSH	Hormônio tireoestimulante
T4L	Fração livre e ativa do hormônio tiroxina
UC	Urticária crônica
UAS/UAS7	Escore de atividade da urticária (<i>Urticaria Activity Score</i>)
UCE	Urticária crônica espontânea
UCInd	Urticária crônica induzida
UCT	Teste de controle da urticária (<i>Urticaria Control Test</i>)
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UV	Urticária vasculite
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Resumo

A urticária crônica espontânea (UCE) é uma doença prevalente que causa grande prejuízo à qualidade de vida dos pacientes acometidos. O tratamento de escolha são os anti-histamínicos de segunda geração. Na ausência de resposta com dose quadruplicada de anti-histamínicos, o omalizumabe e a ciclosporina são os tratamentos de segunda e terceira linha, respectivamente. Considerando a realidade do serviço público brasileiro e as dificuldades de acesso aos tratamentos com custo elevado, tratamentos não contemplados nos consensos e presentes na literatura médica podem representar uma opção eficaz e menos onerosa. Por isso, a proposta de elaboração de um protocolo para manejo da UCE pode apontar alternativas pertinentes para o serviço público brasileiro.

Objetivo: Elaborar um protocolo para manejo da UCE adaptado à realidade do serviço do hospital da UNICAMP, com intuito de sistematizar o atendimento dos pacientes.

Metodologia: Revisão da literatura nas bases de dados da PubMed, Scielo e na revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, em abril de 2021.

Resultado e conclusão: Foi elaborado um protocolo, em fluxogramas mais adequado à realidade do serviço de alergia e imunologia do hospital da UNICAMP. Estes fluxogramas abordam o diagnóstico e a investigação laboratorial, e principalmente o tratamento da UCE, que além dos protocolos recomendados, propomos esquemas alternativos. Destaca-se a possibilidade de aumentar a dose do anti-histamínico para além da dose quadruplicada e a associação de omalizumabe a doses baixas de ciclosporina. Ademais, foi proposto um fluxograma para sistematização da retirada do omalizumabe. Este protocolo será uma ferramenta útil para o melhor manejo dos nossos pacientes com UCE.

Palavras-chave:

Urticária crônica espontânea; Gerenciamento Clínico; Protocolo.

Abstract

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a prevalent disease with high burden on the quality of life of the affected patients. Second generation antihistamines are the first line treatment. Nevertheless, some patients do not respond to high doses of antihistamines, therefore omalizumab and cyclosporin are second-line and third-line options, respectively. Considering that Brazilian public health system has chronically limited financial resources, other treatments suggested by the medical literature can be a cheaper and efficient options for the treatment of incompletely responding patients. Therefore, a protocol for the management of CSU can help with alternatives for the Brazilian public health system.

Methods: An electronic literature search was performed using PubMed, Scielo and the official journal of ASBAI, in April 2021.

Objective: To develop a protocol more suitable to our service, aiming to systematize and standardize the management of patients with CSU.

Result and conclusion: A protocol was developed in flowcharts, more appropriate considering the reality of a public allergy and immunology service, at the Unicamp university hospital. These flowcharts address diagnosis, investigation and mostly the treatment of CSU, that in addition to the recommended protocols, we offered alternative schemes. Among those, the possibility of more than fourfold standard-dose antihistamines and the association of omalizumab with lower cyclosporine doses. Additionally, a flowchart for omalizumab withdrawal was suggested. This protocol will be a useful tool for better management of our CSU patients.

Keywords

Chronic spontaneous urticaria; Disease Management; Protocol.

Sumário

1-Introdução	9
2- Justificativa	16
3- Objetivos	17
4- Metodologia	18
Figura 1: Diagrama de seleção dos artigos pesquisados nas bases de dados	20
5- Resultados	21
Figura 2: Fluxograma para o diagnóstico de urtica e angioedema	22
Figura 3: Fluxograma diagnóstico baseado na presença de urtica isolada ou angioedema isolado por período superior a seis semanas	23
Figura 4: Exames solicitados na primeira avaliação do paciente com UCE	24
Figura 5: Primeira linha de tratamento	29
Figura 6: Segunda linha de tratamento	30
Figura 7: Fluxograma da suspensão do tratamento com omalizumabe	31
Figura 8: Terceira linha de tratamento	32
6-Discussão	33
7-Conclusão	36
8- Recomendação	37
9-Referências Bibliográficas	38
10-Anexos	42
Anexo I. CU-Q2oL	42
Anexo II. UAS7	44
Anexo III. UCT	45

1-Introdução

A urticária crônica (UC) é uma doença comum, de grande impacto na qualidade de vida, com prevalência estimada em 0,5-1% da população, podendo ter início em qualquer faixa etária^{1,2}. A UC é subdividida em urticária crônica espontânea (UCE) e urticária crônica induzida (UCInd). Na UCE não é possível determinar gatilhos para o surgimento das lesões, ao contrário do que ocorre na urticária crônica induzida (UCInd), na qual é possível determinar fatores indutores, como calor, frio, luz do sol, vibração, pressão, contato com água ou aumento da temperatura corporal; esta última denominada de urticária colinérgica²⁻⁴. A cronicidade é determinada pelo tempo de duração da doença, assim, toda urticária que perdura por seis semanas ou mais é definida como crônica^{5,6}. Tanto a urticária crônica quanto a urticária aguda manifestam-se por urticais, angioedema ou ambos^{3,7,8}.

A principal célula envolvida na fisiopatologia da urticária é o mastócito, sua desgranulação culmina na liberação de mediadores pré-formados, como a histamina, os proteoglicanos e a triptase, além da síntese de mediadores lipídicos, como as prostaglandinas, os leucotrienos e o fator ativador de plaquetas, de citocinas e de quimiocinas. A liberação dessas substâncias é o evento inicial que levará ao aparecimento das lesões cutâneas, causando tanto a estimulação das terminações nervosas, responsável pelo prurido, quanto a vasodilatação com eritema e extravasamento de plasma^{4,9,10}. Histologicamente, as urticais se diferenciam do angioedema (AE) pelo local da pele em que ocorre esse extravasamento: na urtica ocorre o acometimento das camadas mais superficiais da derme, enquanto que no AE ocorre acometimento da derme profunda e do subcutâneo, além das mucosas^{4,11}. Embora a fisiopatologia não seja completamente compreendida, já foram determinados três mecanismos que levam a desgranulação mastocitária na UCE: autoimunidade tipo I, autoimunidade tipo IIb e idiopática^{9,10}. A autoimunidade tipo I é também conhecida como autoalérgica e é caracterizada pela presença de anticorpos IgE que reagem a autoalérgenos⁹. Enquanto na autoimunidade tipo IIb são observados anticorpos IgG ou IgM que podem se ligar a antígenos na célula-alvo: sendo este antígeno o receptor de IgE dos mastócitos ou o fragmento de ligação ao antígeno do IgE ligado ao mastócito⁹. Por fim, a UCE idiopática não tem seu mecanismo fisiopatológico totalmente elucidado^{9,10}.

Clinicamente a urticária se caracteriza pelo surgimento das urticais que são lesões eritemato-edematosas de tamanhos e conformações variados, muito pruriginosas e fugazes, que evanescem em até 24 horas sem deixar lesões residuais^{2,3,10}. Já o

angioedema tem duração mais prolongada, podendo durar até 72 horas, e é caracterizado por edema repentino e localizado causando, muitas vezes, dor^{3,8,12}.

Tanto a urticária como o angioedema são expressões clínicas de diversas doenças, em função disso, a exclusão de outros diagnósticos diferenciais é uma importante etapa do manejo da UCE^{4,10,11}. Sabe-se que 15-20% da população vai apresentar, pelo menos, um episódio agudo de urticária durante a vida, e a diferenciação entre aguda e crônica é uma etapa fundamental para dirigir o raciocínio clínico para diferentes etiologias^{7,11,12}. Na urticária aguda, de duração de <6 semanas, os diagnósticos diferenciais incluem as reações alérgicas, infecções virais, uso de medicações, em especial os analgésicos e/ou anti-inflamatórios, ou até mesmo idiopática³. Por ser autolimitada, a urticária aguda não requer exames para o diagnóstico, a não ser que a suspeita seja alergia IgE-mediada ou uso de medicações; e nestes casos os testes investigativos direcionados são importantes para o manejo do paciente^{3,11}. Vale ressaltar que as reações às medicações podem ser alérgicas ou não.

Quando os episódios de urticária e/ou angioedema ocorrem por seis ou mais semanas, a UC é o diagnóstico mais provável. Na ausência de lesões cutâneas no momento da avaliação, os registros fotográficos são uma ferramenta adicional de grande utilidade¹¹. Uma vez definida a cronicidade da doença, é necessário determinar se há gatilhos específicos ou não para o surgimento das lesões. Ao identificar estes gatilhos, é importante realizar os testes de provocação para confirmar ou excluir o diagnóstico de urticária crônica induzida (UCInd)^{2-4,11}. A UCInd pode ser dividida em urticárias crônicas físicas: dermatografismo sintomático, urticária ao frio, urticária de pressão tardia, urticária solar, urticária ao calor e angioedema vibratório; e urticárias de causas não físicas: urticária colinérgica, urticária de contato e urticária aquagênica¹¹.

A determinação das lesões específicas apresentadas pelo paciente também é essencial no raciocínio clínico, visto que nas urticárias isoladas, deve-se investigar se há sintomas sistêmicos como febre e a presença de lesões residuais, como por exemplo, a hipercromia após desaparecimento das urticárias^{10,11}. Na presença de sintomas sistêmicos e/ou lesões residuais, investigar possível associação com as doenças autoinflamatórias, autoimunes e, em alguns casos específicos, a mastocitose^{10,11}. Ao passo que, na presença de lesões residuais após o desaparecimento das urticárias, a urticária vasculite (UV) deve ser a principal suspeita diagnóstica e a biópsia da lesão cutânea é importante para o diagnóstico correto¹⁰. Na UV, as lesões são mais infiltradas, simétricas e persistentes, comumente perduram por mais de 24 horas, além de se associarem com sensação de ardor

e evoluírem com manchas hipercrômicas residuais. A presença de outras lesões elementares na UV, além das urticas, é frequente³.

Quando a única manifestação é o angioedema, devemos investigar evidências, na história clínica, que possam sugerir se o AE é mediado por bradicinina ou por mediadores mastocitários, como a histamina¹¹. Exemplos de AE mediado por bradicinina são: angioedema hereditário (AEH) e o adquirido, por deficiência do inibidor de C1 ou por drogas^{11,13}. Portanto, é importante investigar o uso de medicações como inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), os inibidores dos canais de cálcio ou hipoglicemiantes orais como as gliptinas e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP4). A história familiar e a idade de início dos sintomas também são informações essenciais para a suspeita clínica de AE mediado por bradicinina¹³⁻¹⁵. O AE mediado por mastócito pode ser exemplificado pelo angioedema por reação IgE-mediada, pelo AE associado ao uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e como manifestação de UCE¹³. Excluídos os diagnósticos diferenciais, o diagnóstico de UCE é confirmado^{10,11}.

A avaliação inicial, após diagnóstico clínico, não requer a realização de muitos exames, apenas hemograma e provas inflamatórias e, em serviços de referência deve-se considerar a realização de IgE sérica total, como possível biomarcador de resposta da doença ao tratamento com o imunobiológico omalizumabe. Pacientes com níveis baixos, de IgE sérica total têm maior chance de não responder adequadamente ao tratamento^{11,16,17}. A avaliação tireoidiana com a solicitação do IgG anti-TPO é também recomendada, uma vez que a doença autoimune tireoidiana muito se associa a UCE. Outros exames devem ser considerados de acordo com o quadro clínico do paciente e, muitas vezes, são desnecessários^{10,11}.

Uma abordagem adicional consiste na determinação dos fatores que modificam a atividade da doença, tais como o estresse, medicações, alimentos e infecções¹⁰. Apesar da alergia alimentar IgE-mediada não ser uma causa de UCE, o consumo do álcool, por exemplo, pode agravar uma crise de urticária¹. O estresse é outro importante fator agravante da urticária, seja físico ou emocional. Quanto aos medicamentos, os AINEs são a principal classe associada à piora da UCE¹. Esse grupo farmacológico pode induzir a ativação mastocitária por mecanismos não IgE-mediados que podem levar às crises de UCE, fenômeno observado em cerca de 28% dos pacientes¹⁰. Opções seguras para esses pacientes seriam o paracetamol e/ou os inibidores seletivos ou preferenciais da ciclooxigenase-2 (COX-2). O teste de provocação oral (TPO) geralmente não é útil, porque

na presença de urticária e/ou angioedema não é possível determinar se as medicações utilizadas no TPO causaram as lesões ou se é apenas atividade da doença¹¹.

Estima-se que mais de um milhão de brasileiros sejam afetados pela UCE³. O impacto da doença na qualidade de vida é extremo, e muitos pacientes desenvolvem comorbidades como depressão, ansiedade e insônia que prejudicam a funcionalidade tanto no trabalho quanto na vida social^{7,18-20}. Aproximadamente 25% dos pacientes com UC apresentam uma associação de UCE e UCInd, sendo este um marcador de duração prolongada da UCE^{10,11}. O prejuízo psicológico se correlaciona muito com a imprevisibilidade do surgimento das lesões que, não raro, causam desfiguração corporal¹⁸. Alguns estudos apontam que o risco de surgimento de comorbidades como insônia, ansiedade e depressão é maior na UCE do que na psoríase, outra doença com impacto muito negativo na qualidade de vida dos pacientes^{7,20,21}. Além do impacto psicológico, a UC causa grande prejuízo econômico, e um estudo de Santos et al. 2020² realizado em serviço de saúde do Rio de Janeiro, estimou um gasto anual de 3818,63 dólares por paciente por ano. Ressaltamos ainda que, embora uma grande parcela dos pacientes apresenta a doença por 2-5 anos, alguns podem continuar a ter crises de urticária por décadas, intensificando ainda mais os prejuízos psicológicos e econômicos².

Para a mensuração mais objetiva tanto do impacto na qualidade de vida quanto da resposta ao tratamento foram desenvolvidos diversos questionários, já validados tanto internacionalmente quanto nacionalmente^{5,11,22}. Os três questionários usados na prática clínica do ambulatório de alergia e imunologia da UNICAMP são: o questionário de qualidade de vida (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire – CU-Q2oL*) (Anexo I), o escore de atividade da urticária (*Urticaria Activity Score - UAS*) (Anexo II) e o teste de controle da urticária (*Urticaria Control Test - UCT*) (Anexo III).

O CU-Q2oL é um questionário que avalia as duas semanas prévias à sua aplicação, o escore pode variar de 23 a 115 e quanto maior a pontuação, pior a percepção do paciente sobre a sua qualidade de vida^{11,22}. Esse questionário deve ser aplicado, pelo menos, a cada 6 meses e avalia as duas semanas anteriores à consulta médica²². O UCT e o UAS ajudam a avaliar o controle e a atividade da urticária com o tratamento proposto, respectivamente. Ambos devem ser aplicados em todas as consultas, pelo menos a cada 3 meses²². O primeiro avalia as quatro semanas prévias à sua aplicação, enquanto o segundo deve ser preenchido no momento da avaliação clínica e nos sete dias que antecedem a consulta, sendo neste último caso denominado UAS7^{11,22}. Os dois também diferem quanto a pontuação, enquanto o UAS7 varia de 0-42, sendo o objetivo um UAS7

≤ 6 , o UCT varia de 0-16 e quanto maior a pontuação, melhor o controle da doença, o objetivo é alcançar valores ≥ 12 ^{11,22,23}. Ainda sobre o UAS7, é possível classificar a doença de acordo com as faixas de valores do questionário, sendo de 1-6 doença controlada; 7-15 leve; 16-27 moderada e de 28-42 grave. Apesar de idealmente o UAS7 de 0, o que indica ausência de sintomas, ser o objetivo final, UAS ≤ 6 é considerado adequado²².

A compreensão das principais ferramentas de avaliação é fundamental para o manejo da UCE¹¹. O tratamento é considerado eficaz quando é capaz de manter o controle da doença, isto é, um UAS7 ≤ 6 e um UCT ≥ 12 ¹¹. Um UAS7 igual a zero demonstra ausência de sintomas e é o alvo do tratamento²². Quanto ao UCT, a pontuação de 16 demonstra um controle completo da UCE, momento no qual é possível considerar um “*step down*” do tratamento¹¹. Interpreta-se, portanto, um UAS7 >6 e um UCT <12 como falha terapêutica para o controle da doença¹¹.

A primeira linha de tratamento da UCE são os anti-histamínicos (anti-H1) de segunda geração^{11,23,24}. Sabe-se que parte considerável dos pacientes tratados com até quatro vezes a dose do anti-H1 estipulada em bula não respondem satisfatoriamente ao tratamento^{13,24-27}. De acordo com as diretrizes mais recentes, doses maiores que a quadruplicada não trariam benefício adicional, no entanto, alguns estudos sugerem que aumentar a dose para além de quatro vezes por dia pode melhorar, ainda mais, a taxa de resposta ao tratamento^{11,28-31}. Embora o aumento da dose dos anti-histamínicos seja pautado em opinião de especialistas e pequenos estudos clínicos, estudos de revisão sistemática da literatura apontam a sonolência e a cefaleia como os efeitos adversos mais comuns, não tendo sido observados efeitos adversos graves^{26,32}. Diante do fato de a loratadina ser a única opção medicamentosa disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da UCE, o uso de doses maiores que quadruplicada se torna uma alternativa a ser considerada para alguns pacientes. Outra opção não disponível no SUS nem abordada nos consensos e com custo mais acessível, seria a troca da loratadina por outro anti-H1 de segunda geração³¹. Não existem fortes evidências da superioridade de um anti-histamínico de segunda geração em relação a outro, mas na experiência de alguns especialistas essa seria uma opção eficaz para alguns casos^{11,31}.

A segunda linha de tratamento é o omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE com bom perfil de eficácia e segurança^{11,33,34}. Esse imunobiológico deve ser adicionado ao uso do anti-histamínico de segunda geração, mantendo assim, o anti-H1 na dose quadruplicada. O omalizumabe mostrou boa eficácia, e nos estudos de vida real os resultados foram melhores que os observados nos estudos clínicos

randomizados³⁵⁻³⁷. Diversos estudos apontam para a possibilidade de otimizar ainda mais a resposta ao omalizumabe aumentando a dosagem para além da dose preconizada de 300 mg subcutâneo por mês ou reduzindo o intervalo entre as aplicações^{17,34,38-41}. A estratégia de aumento de dose e frequência do omalizumabe já foi incluída no último consenso europeu e deve ser tentado antes do “*step up*” para ciclosporina, terceira linha de tratamento¹¹. Eventos adversos graves como anafilaxia e trombocitopenia são muito raros com o uso do omalizumabe, e apenas cerca de 4% dos pacientes precisam interromper seu uso pela ocorrência de efeitos adversos, o que o torna um imunobiológico extremamente seguro quando seguida a orientação de manter o paciente em observação por, pelo menos, 30 minutos após a aplicação^{6,11}. Recomenda-se que nas primeiras 3 aplicações do omalizumabe, o paciente fique em observação por 2 horas¹⁶.

A avaliação de resposta ao omalizumabe deve ser realizada após seis meses de início do tratamento. Existem padrões distintos de respostas: respondedores rápidos que melhoram logo após as primeiras doses; e respondedores tardios que demandam mais tempo, alguns 5 a 6 aplicações^{11,34}. Assim, após a resposta completa do paciente ao omalizumabe, ou seja, UAS7 igual a 0 por um tempo adequado, é possível espaçar o intervalo de aplicação da medicação conforme um dos esquemas já propostos em estudos da literatura^{6,11}. Existem diferentes protocolos quanto à forma de realizar o espaçamento entre as doses: um propõe o espaçamento semanal em aplicações consecutivas até atingir 8 semanas de intervalo, enquanto o outro propõe espaçar de 4 para 6 semanas o intervalo por 2 aplicações consecutivas, avaliando após o espaçamento de aplicação para cada 8 semanas, avaliando após a suspensão⁶.

Embora se saiba que a UCE é uma doença que cursa com surtos e períodos de remissão, não existe um consenso na literatura sobre como proceder a retirada do omalizumabe após período de três a seis meses de controle da doença^{11,13}. Não há consenso sobre o período de tempo em que se deve observar o paciente após controle completo da UCE, alguns advogam pelo uso por um período de um ano após controle completo da doença antes da suspensão, outros optam por suspender quando o controle completo é atingido e observar clinicamente o paciente⁶.

A ciclosporina associada ao anti-histamínico de segunda geração é a terceira opção terapêutica; porém, devido aos seus efeitos adversos graves como hipertensão arterial e nefrotoxicidade, esta medicação deve ser reservada aos casos graves e refratários ao uso do omalizumabe^{11,25}. Apesar de mais tóxica que o omalizumabe, a ciclosporina é usada em baixas doses na UCE (3,5-5 mg/Kg/dia), o que diminui o risco de

sua utilização e a torna uma opção factível para os casos refratários ao omalizumabe^{11,25}. Além dos efeitos adversos já citados, a ciclosporina pode cursar também com hipertrofia gengival, neutropenia, úlceras orais, alteração de sensibilidade, hipertricose e parestesias²⁵. Por isso a importância do monitoramento clínico ao se introduzir esta medicação. Importante ressaltar que com a sua suspensão no tempo adequado é possível reverter grande parte de seus efeitos adversos²⁵. Além do mais, o uso da ciclosporina é menos deletério que o uso de cursos repetidos, ou de forma contínua, dos corticoides para o controle da UCE, alternativa muito utilizada de maneira equivocada por alguns pacientes¹¹. Os corticoides devem ser usados apenas por períodos curtos para controle de exacerbações intensas e não como tratamento de manutenção¹¹.

2-Justificativa

A sistematização do conhecimento sobre o raciocínio diagnóstico da urticária em fluxogramas facilita a compreensão e otimiza o manejo no ambulatório de alergia e imunologia da UNICAMP. Ademais quando consideramos a realidade do serviço público brasileiro e as dificuldades de acesso aos tratamentos de elevados custos, opções de tratamento não contempladas nos consensos podem representar uma alternativa eficaz e menos onerosa. Dentre as opções terapêuticas que poderiam ser úteis na condução dos pacientes com UCE, destacam-se o uso de dose maiores que a quadruplicada dos anti-histamínicos, a troca de um anti-histamínico por outro, doses maiores do omalizumabe ou até mesmo a associação do omalizumabe à ciclosporina em doses baixas.

Portanto, o presente trabalho pretende desenvolver um protocolo para adequar tanto as diretrizes internacionais quanto outras opções de abordagens da UCE apontadas na literatura à realidade do serviço de alergia e imunologia Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), otimizando o tratamento dos pacientes. Abordaremos não apenas a necessidade de ampliar as opções terapêuticas com as medicações disponíveis no SUS, como também será sugerido um fluxograma para manejo e retirada das medicações considerando as limitações de nosso serviço. Ressaltamos aqui o fato de apenas um anti-histamínico de segunda geração, a loratadina, estar disponível atualmente no SUS e, portanto, a racionalização de seu uso para potencializar o controle da doença é um ponto fundamental do protocolo.

3-Objetivos

1. Principal

- Propor um protocolo para manejo da UCE adaptado à realidade do serviço de alergia e imunologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

2. Específicos

- Sistematizar o atendimento dos pacientes com UCE no serviço de alergia e imunologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.
- Uniformizar o manejo da UCE no serviço de alergia e imunologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.
- Elaborar um fluxograma para tratamento da UCE baseado nas diretrizes atuais, apontando e destacando alternativas sugeridas pela literatura médica que sejam adequadas à realidade do nosso serviço.

4-Metodologia

Foram pesquisados artigos publicados nas bases de dados da PubMed, Scielo e na revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. As palavras chaves utilizadas em português e inglês foram: “urticária crônica”/“*chronic urticaria*”, “gerenciamento clínico”/“*disease management*”, “questionários de qualidade de vida”/“*questionnaires of quality of life*”, “omalizumab”, “anti-histamínico”/“*histamine antagonist*”/ “*antihistamine*” e “*updosing*”, todos os termos em português foram checados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e os termos em inglês foram checados do MeSH (Medical Subject Headings). Os artigos foram restringidos por idioma (apenas artigos em inglês ou português foram incluídos), idade (artigos sobre manejo de crianças foram excluídos) e tempo (foram incluídos apenas artigos dos últimos 5 anos). Foi optado por excluir crianças porque os estudos de urticária crônica em crianças são escassos e o manejo é extrapolado dos estudos em adultos, além do fato do serviço de alergia e imunologia da UNICAMP raramente atender crianças com quadro de urticária crônica.

Em cada uma das bases de dados foram realizadas quatro pesquisas. Na PubMed foram realizadas buscas com as seguintes combinações de termos: “*chronic urticaria and disease management*”, “*chronic urticaria and questionnaires of quality of life*”, “*chronic urticaria and omalizumab*”, “*chronic urticaria and omalizumab and updosing*”, “*chronic urticaria and antihistamine and updosing*”. No Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia e Scielo as pesquisas foram as mesmas, porém com os termos em português, da seguinte forma: urticária crônica e gerenciamento clínico, urticária crônica e questionários de qualidade de vida, urticária crônica e omalizumabe, urticária crônica e anti-histamínico.

A pesquisa foi realizada em abril de 2021, o novo consenso de urticária crônica posteriormente publicado foi incluído por indicação do orientador, e com as combinações acima mencionadas chegamos ao total de 202 artigos. Destes, apenas 46 foram selecionados após aplicação dos filtros de idade, idioma e período de publicação dos últimos cinco anos. Os 41 artigos selecionados foram lidos e artigos sobre temas específicos como a relação da urticária com a COVID-19 e avaliação sobre o teste do soro autólogo foram excluídos, após a leitura, por não ser o foco do protocolo proposto. Com a leitura, 7 artigos foram excluídos, sobrando 34 artigos oriundos da busca nas bases de dados, como destacado na figura 1.

Soma-se aos 34 artigos, 9 artigos identificados em outras fontes: 2 obtidos após busca manual na seção de referências bibliográficas das publicações lidas e 7 indicados pelo orientador, destes últimos, 3 não constavam nas bases de dados no momento da busca por terem sido publicados posteriormente, são os estudos: Metz *et al.* 2021¹⁰, Longhurst *et al.* 2021¹³ e Zuberbier *et al.* 2021¹¹. Por fim, temos os 43 artigos que contribuíram para a confecção deste protocolo. Como o trabalho foi realizado com dados previamente publicados, a aprovação pelo comitê de ética foi dispensada.

O nível de evidência científica não foi utilizado como critério de inclusão/exclusão devido à escassez de estudos na literatura médica, configurando-se uma dificuldade para a elaboração deste protocolo. Ensaio clínico pequenos e relatos de caso foram incluídos na condição de que abordassem o tratamento da UCE. Ressalta-se aqui que até mesmo os consensos mais atuais incluem trabalhos com baixo nível de evidência científica, o que demonstra a necessidade da elaboração de grandes ensaios clínicos que permitam explorar o tema.

Os dados coletados na primeira etapa do projeto, por meio da revisão da literatura, serviram de base para a construção de referencial teórico que contextualiza esta dissertação. Após análise dos artigos obtidos e seleção de informações pertinentes foi realizada a elaboração do protocolo para nortear o manejo do paciente com UCE. Apontamos nos fluxogramas opções terapêuticas não abordadas pelo último consenso europeu, como o aumento da dose do anti-histamínico para além da dose quadruplicada, a troca de um anti-histamínico por outro e a associação do omalizumabe a doses baixas de ciclosporina. Além disso, dissertamos em mais detalhes sobre o modo como aumentar a dose do omalizumabe. Apesar do aumento da dose do omalizumabe para até 600 mg subcutâneo a cada 14 dias ser contemplado pelos consensos, não há uma orientação direta sobre como aumentar a dose ou frequência da medicação. Acreditamos que essas opções sejam extremamente relevantes no atual contexto do serviço público brasileiro.

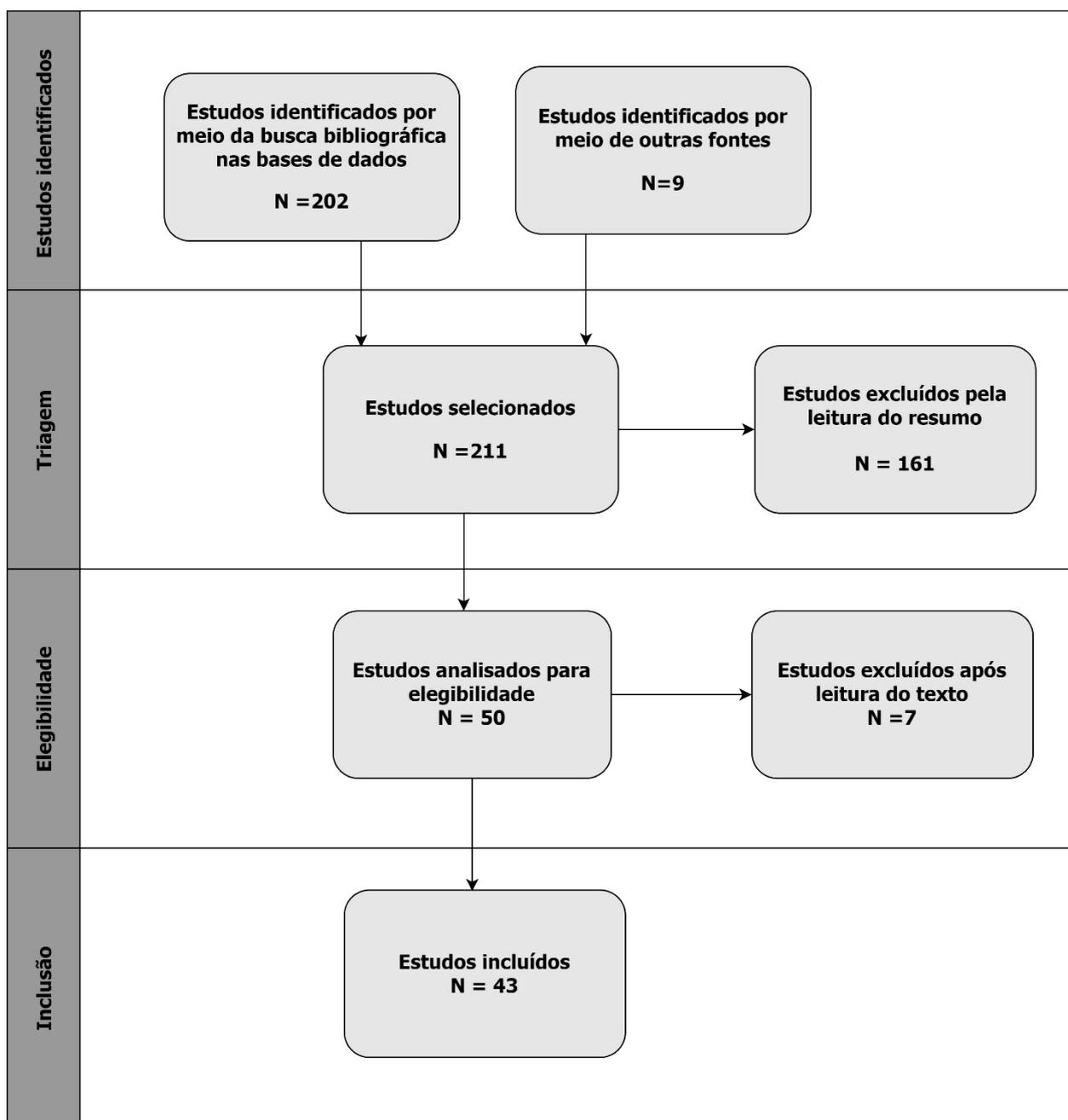


Figura 1: Diagrama de seleção dos artigos pesquisados nas bases de dados.

5-Resultados:

Foi elaborado um protocolo de manejo da UCE para ser utilizado no serviço de alergia e imunologia da UNICAMP, com base nas evidências da literatura, adequadas à realidade do SUS. As primeiras etapas compreendem o diagnóstico, a investigação laboratorial e o início do tratamento. As etapas subsequentes são o ajuste terapêutico durante o seguimento médico, o manejo das exacerbações, da remissão e da recidiva. Este protocolo consiste no texto descritivo e nos fluxogramas.

5.1-Diagnóstico da UCE

Foram elaborados dois fluxogramas para orientação quanto ao diagnóstico da urticária, o primeiro considerando as possíveis etiologias com base na classificação quanto ao tempo da doença, possíveis fatores desencadeantes e duração das lesões (Figura 2) e o segundo considerando urtica e angioedema isoladamente e resposta terapêutica ao uso de AH (Figura 3).

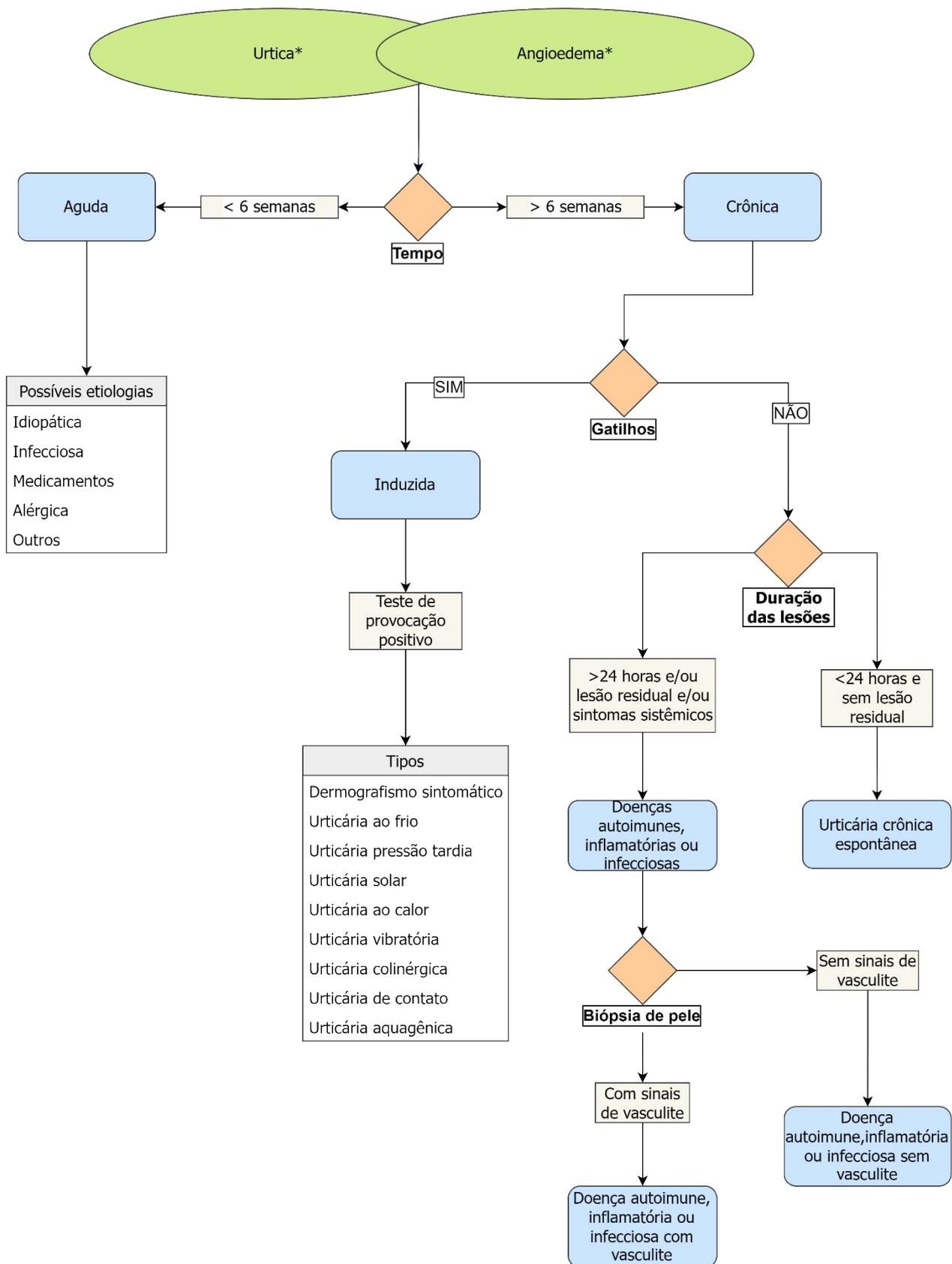


Figura 2: Fluxograma para o diagnóstico de urtica e angioedema. Baseado em Ensina et al. 2019³ e Metz et al. 2021¹⁰.

* A urtica e o angioedema podem ocorrer isolados ou em associação em todos os tipos de urticária

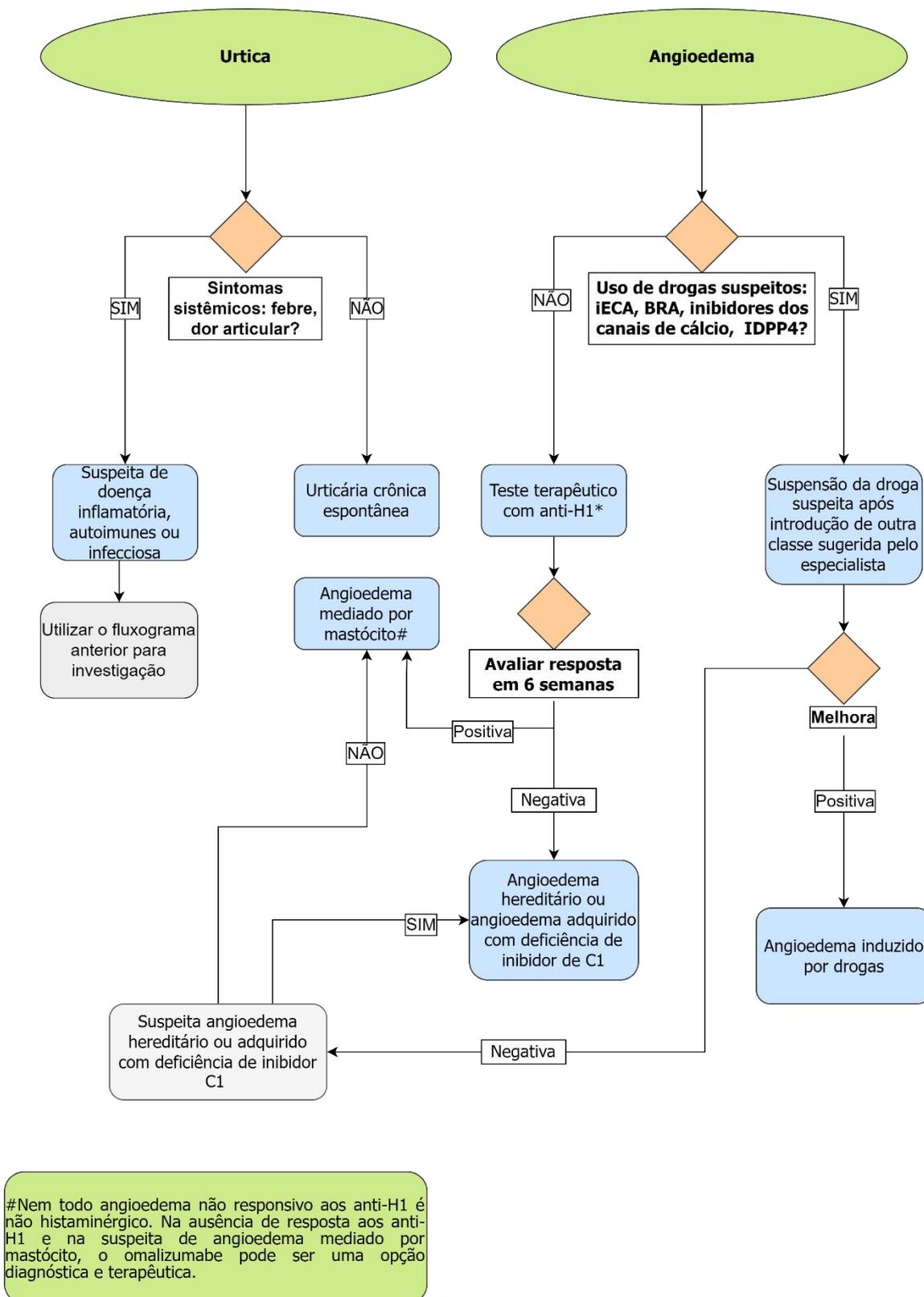


Figura 3: Fluxograma diagnóstico baseado na presença de urticaria isolada ou angioedema isolado por período superior a seis semanas. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, Bloqueador do receptor de angiotensina; IDPP4, Inibidores da dipeptidil peptidase 4. Baseado em Ensina et al. 2019³; Hudey et al. 2017¹⁴; Kuruvilla et al. 2018¹⁵; Zuberbiel et al. 2021¹¹.

*O teste terapêutico deve ser realizado com anti-H1 de segunda geração em dose quadruplicada pelo período de 6 semanas

5.2-Investigação laboratorial da UCE

O fluxograma proposto para a avaliação laboratorial dos pacientes com diagnóstico clínico de UCE discrimina os exames indicados pelo consenso europeu e os exames adicionais que podem ser solicitados no serviço de alergia e imunologia da UNICAMP, caso se julgue necessário durante a avaliação (Figura 4).

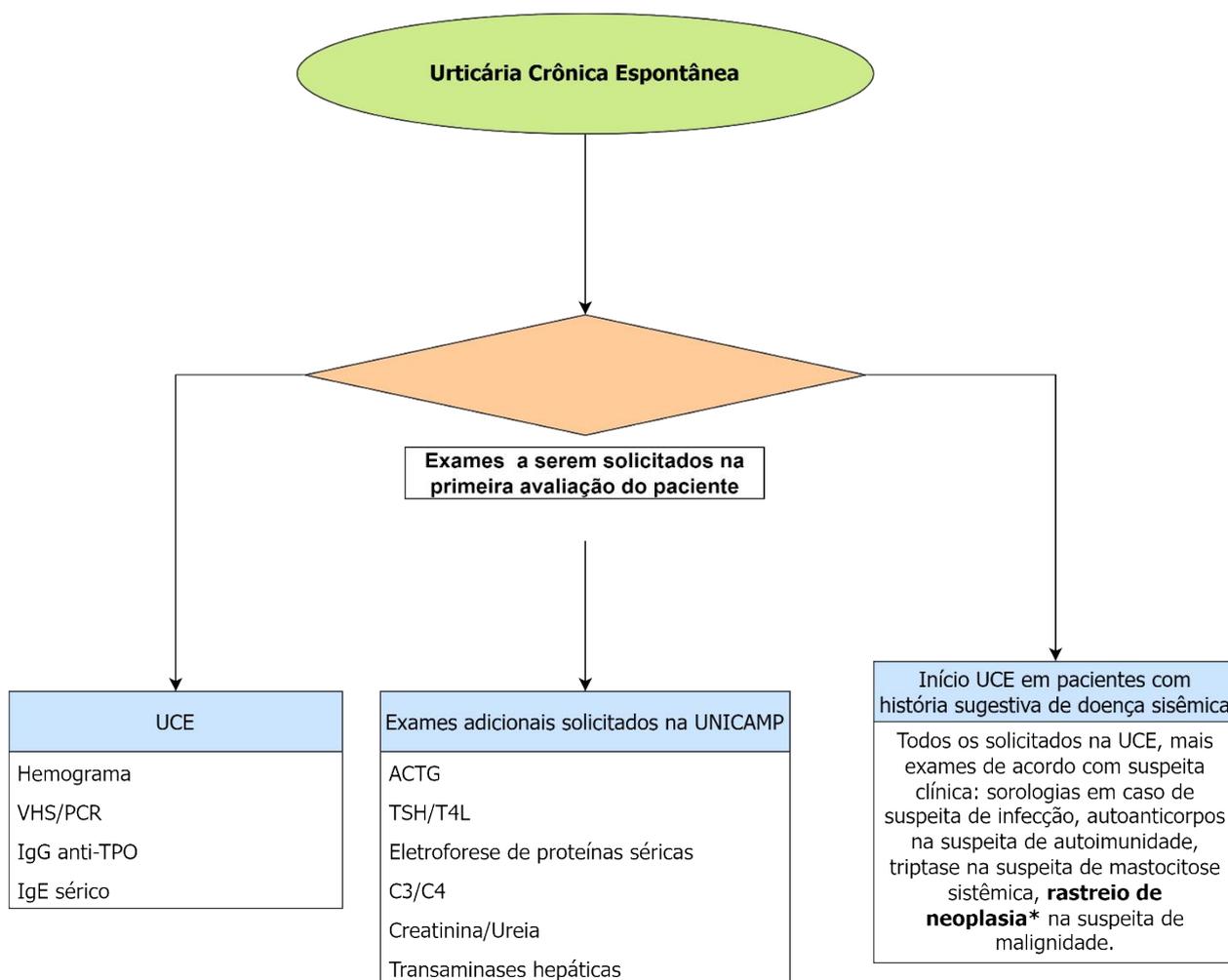


Figura 4: Exames solicitados na primeira avaliação do paciente com UCE. ACTG, IgG anti-tireoglobulina; UCE, urticária crônica espontânea; IgG anti-TPO, IgG anti-peroxidase tireoidiana; VHS, velocidade de hemossedimentação. PCR, proteína C reativa. Baseado em Metz et al. 2021¹⁰ e Zuberbier et al. 2021¹¹.

***Rastreamento de neoplasias mais prevalentes na população: colonoscopia, endoscopia digestiva alta, mamografia e colpocitologia oncótica cervical na mulher, avaliação da próstata no homem. O rastreamento pode ser feito com outros exames caso se suspeite de neoplasia específica.**

OBS: Os exames adicionais podem ser solicitados durante o acompanhamento do paciente no serviço de alergia e imunologia UNICAMP caso se julgue necessário.

5.3-Tratamento da UCE

A primeira linha de tratamento são os anti-histamínicos (anti-H1) de segunda geração até quatro vezes a dose estipulada em bula¹¹. No SUS, a única opção de anti-histamínico de segunda geração é a loratadina, motivo pelo qual é a primeira opção de tratamento no ambulatório de alergia e imunologia da UNICAMP. Não existe evidência forte de superioridade de um anti-H1 de segunda geração em detrimento do outro e, por isso, não há recomendação sobre com qual anti-H1 de segunda geração iniciar o tratamento¹¹. Para a avaliação da resposta ao anti-histamínico, é necessário manter a dose quadruplicada por 2-4 semanas antes de considerar a troca, e a mudança pode ser realizada antes desse período em caso de sintomas intoleráveis¹¹. Apesar de não existirem estudos que comparem um anti-H1 de segunda geração em relação a outro, na opinião de alguns especialistas, trocar um anti-H1 de segunda geração por outro pode ter eficácia no tratamento da UCE³¹. A troca de um anti-H1 de segunda geração por outro é uma opção mais acessível que o omalizumabe para os pacientes atendidos na UNICAMP e deve ser tentada caso o paciente tenha condições financeiras que permitam a compra do anti-H1. Portanto, mesmo não sendo uma alternativa abordada pelas diretrizes atuais, essa é uma etapa fundamental para um serviço público como a UNICAMP. Dentre as opções de anti-histamínicos de segunda geração com eficácia demonstrada no tratamento da UCE estão: a bilastina, a cetirizina, a desloratadina, a ebastina, a fexofenadina, a levocetirizina, a loratadina e a rupatadina¹¹.

A segunda opção de tratamento, o omalizumabe, tem um alto custo e não está disponível no SUS para o tratamento da UCE. Por isso, em caso de falha com dose quadruplicada, aumentar a dose do anti-histamínico para além de 4 vezes por dia pode ser uma alternativa a ser considerada^{28,29}. Mesmo para a dose quadruplicada do anti-H1 de segunda geração o nível de evidência é fraco na literatura e se baseia, principalmente, em recomendações dos consensos, existindo poucos e pequenos ensaios clínicos controlados e randomizados^{11,32}. Apesar de diversos estudos sugerirem que aumentar para além da dose quadruplicada é eficaz, os consensos não abordam essa possibilidade por não ter sido testada em nenhum ensaio clínico até o momento^{11,30,31}. O principal efeito adverso observado com a extrapolação da dose quadruplicada é a sonolência, efeito adverso facilmente reversível com a interrupção da medicação³⁰. Considerando a realidade dos serviços públicos, e os impactos deletérios da doença na vida dos pacientes, e os poucos efeitos adversos atribuídos ao aumento da dose do anti-H1 de segunda geração e ao alto custo, além da

dificuldade de acesso ao omalizumabe, no serviço de alergia e imunologia da UNICAMP opta-se por aumentar a dose para além da dose quadruplicada em alguns casos, na tentativa de obter melhor controle da UCE^{30,31}.

Em pacientes com ausência de resposta, ou uma resposta insatisfatória, aos diferentes protocolos terapêuticos com os anti-H1 de segunda geração, associa-se o omalizumabe na dose de 300 mg subcutâneo a cada 28 dias¹¹. Para a avaliação da resposta clínica, o omalizumabe deve ser mantido por 6 meses, salvo em casos de grande piora ou intolerabilidade dos sintomas⁴. Este tempo de tolerância foi estabelecido após a observação de dois diferentes padrões de resposta: alguns pacientes apresentam resposta rápida, às vezes após a primeira dose, e são classificados como respondedores rápidos; enquanto que os respondedores tardios demandam mais tempo, alguns 5 a 6 aplicações^{11,34}. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE com bom perfil de eficácia e segurança, cujos efeitos adversos graves como anafilaxia e trombocitopenia são muito raros, e apenas cerca de 4% dos pacientes precisam interromper seu uso pela ocorrência de efeitos adversos^{6,11}.

Na ausência de resposta satisfatória após o período de seis meses de omalizumabe, isto é, UCT <12 e UAS7 >6, a dose pode ser aumentada para até 600 mg subcutâneo a cada 14 dias¹¹. Deve-se avaliar o quadro clínico para definir a necessidade de reduzir o intervalo de aplicação ou aumentar a dose. Em pacientes cuja piora dos sintomas ocorrem próximo ao final dos 28 dias de intervalo, reduzir o intervalo da aplicação para a cada 14 dias pode ser uma abordagem eficiente⁴⁰. Já em pacientes que não tem controle da UCE nem mesmo próximo aos dias da aplicação, deve-se aumentar a dose do omalizumabe para 450 mg subcutâneo a cada 28 dias. Como alternativa, uma dose de 300 mg e 150 mg alternadamente a cada 14 dias pode ser adotada em casos selecionados, totalizando 450 mg a cada 28 dias¹¹. Persistindo uma resposta insatisfatória, é possível aumentar ainda mais a dose: 300 mg subcutâneo a cada 14 dias ou 600 mg de 28 em 28 dias. A dose máxima que pode ser atingida é de 600 mg subcutâneo a cada 14 dias¹¹.

Na falha da associação do omalizumabe com a dose quadruplicada do anti-H1 de segunda geração, é indicada a introdução da ciclosporina na dose de 3,5-5 mg/Kg/dia¹¹. A ciclosporina deve ser associada ao uso otimizado do anti-H1 de segunda geração, situação na qual o omalizumabe deve ser suspenso¹¹. O tempo de uso e a forma de retirada da ciclosporina não é muito bem definida nos consensos. No entanto, para iniciar a retirada gradual da medicação é necessário um UCT de 16 e um UAS7 de zero, momento no qual a UCE pode ter entrado em remissão¹¹.

Uma alternativa de tratamento já abordada na literatura médica, mas que não consta nos consensos e diretrizes, é a associação do omalizumabe a doses baixas de ciclosporina^{42,43}. Por ser uma opção mais barata que o aumento da dose do omalizumabe e, teoricamente eficaz, alguns autores sugerem que essa deveria ser uma possibilidade de tratamento para os pacientes refratários ao tratamento com a dose convencional do omalizumabe^{42,43}. Até o momento, no entanto, não existem evidências robustas tanto da eficácia do aumento da dose do omalizumabe, como da associação das medicações, apesar do aumento da dose do omalizumabe já ser indicada pelos consensos^{11,42,43}.

Nas exacerbações graves de UCE que não tem melhora com anti-histamínico, a intensidade e duração dos sintomas podem ser reduzidos pelo uso do corticoide sistêmico em cursos esporádicos e curtos¹¹. O uso do corticoide não deve exceder o período de 10 dias nem a dose de 60 mg por dia^{3,11}. O uso indiscriminado de corticoide é extremamente deletério a longo prazo, podendo ocasionar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, osteopenia/osteoporose, catarata, glaucoma, esteatose hepática e diabetes, dentre outros³³. Por isso, seu uso deve ser evitado e, uma vez usado, sempre optar pela menor dose efetiva e pelo menor tempo possível, não devendo ser usado para tratamento de manutenção^{11,33}.

5.4-Remissão e recidiva da UCE

Atingido o controle da UCE com uso do omalizumabe, isto é um UAS7 de 0 e um UCT de 16 por tempo adequado, é o momento de avaliar a retirada da medicação^{6,11}. Não há consenso sobre o período de tempo em que se deve observar o paciente após controle completo da UCE, alguns advogam pelo uso por um período de um ano após controle completo da doença antes da suspensão, outros optam por suspender quando o controle completo é atingido e observar clinicamente o paciente⁶. Assim, após o uso por, pelo menos, um ano de omalizumabe e controle da UCE por um período de 3-6 meses, realiza-se o espaçamento da aplicação de 4 semanas para 6 semanas por duas aplicações consecutivas^{6,11}. Caso o controle da UCE se mantenha após as duas aplicações aumentasse, ainda mais, o intervalo de aplicação para 8 semanas, mantendo esse esquema por 2 aplicações consecutivas⁶. Por fim, após as duas aplicações com espaçamento de 8 semanas e mantido o controle da UCE, suspende-se o omalizumabe⁶. Em caso de recidiva, a medicação na dose em que foi obtida o controle clínico do paciente deve, mais uma vez, ser introduzida^{6,11}. Não existe tratamento para a etiologia da UCE, o tratamento é

sintomático, entretanto essa é uma doença que cursa com surtos e remissões, sendo fundamental o espaçamento do uso do omalizumabe para avaliar a real necessidade de seu uso naquele momento^{11,13}. A duração média dos sintomas é de 2-5 anos, no entanto alguns pacientes podem apresentar crises por períodos ainda mais longos. Com isso, o objetivo do tratamento é o controle total da UCE pelo tempo necessário, até a remissão completa da doença^{2,11}.

A seguir, os fluxogramas do manejo da UCE:

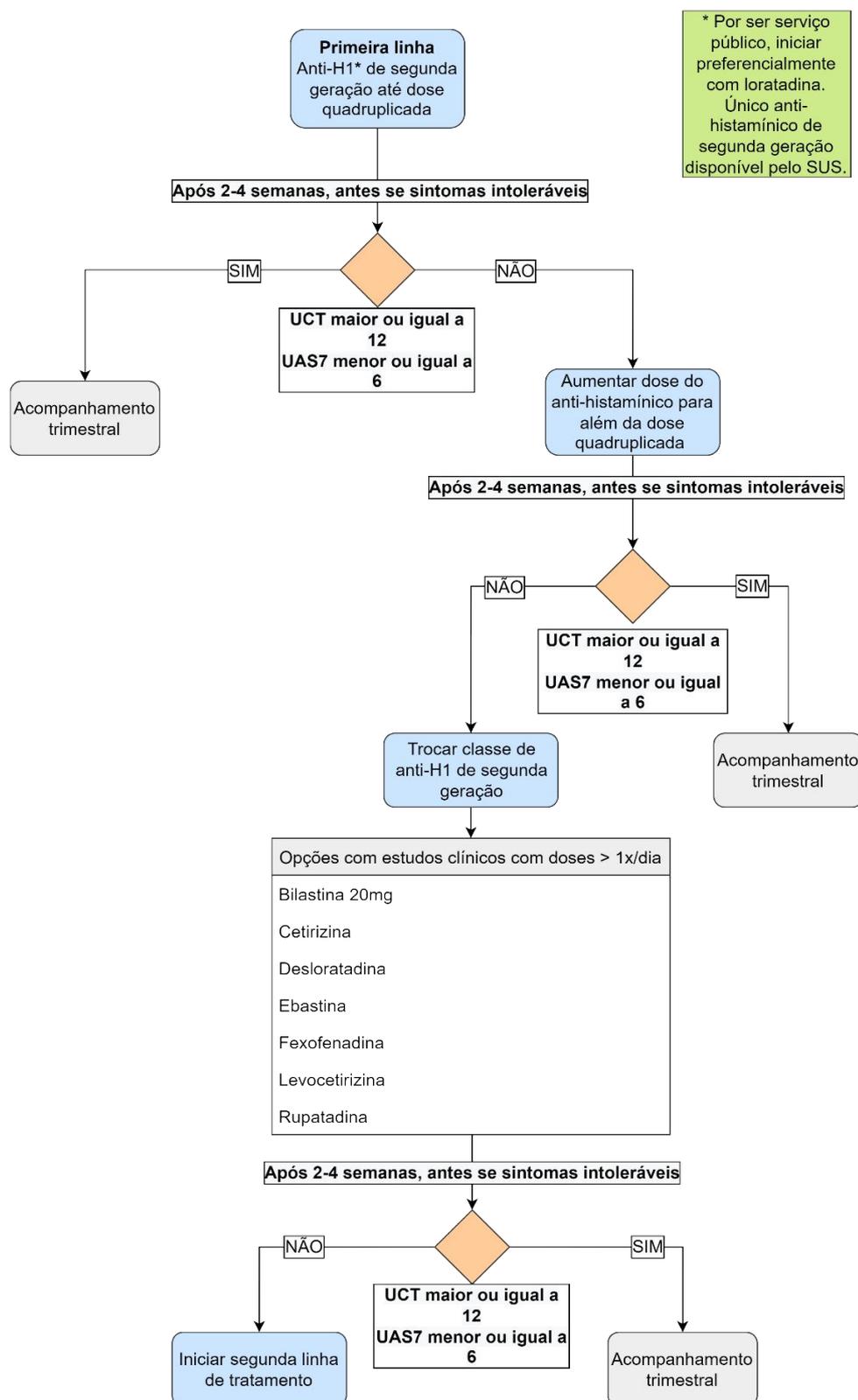


Figura 5: Primeira linha de tratamento. Baseado em Zuberbier et al. 2021¹¹; Guillén-Aguinaga et al. 2016²⁸; van den Elzen et al 2017³⁰; Vestergaard et al. 2017³¹.

No fluxograma foi colocada a opção de aumentar a dose para além da dose quadruplicada antes de trocar o anti-H1 de segunda geração devido ao fato de grande parte dos pacientes atendidos no serviço apresentarem dificuldades financeiras que dificultam a compra dos anti-H1 em altas doses.

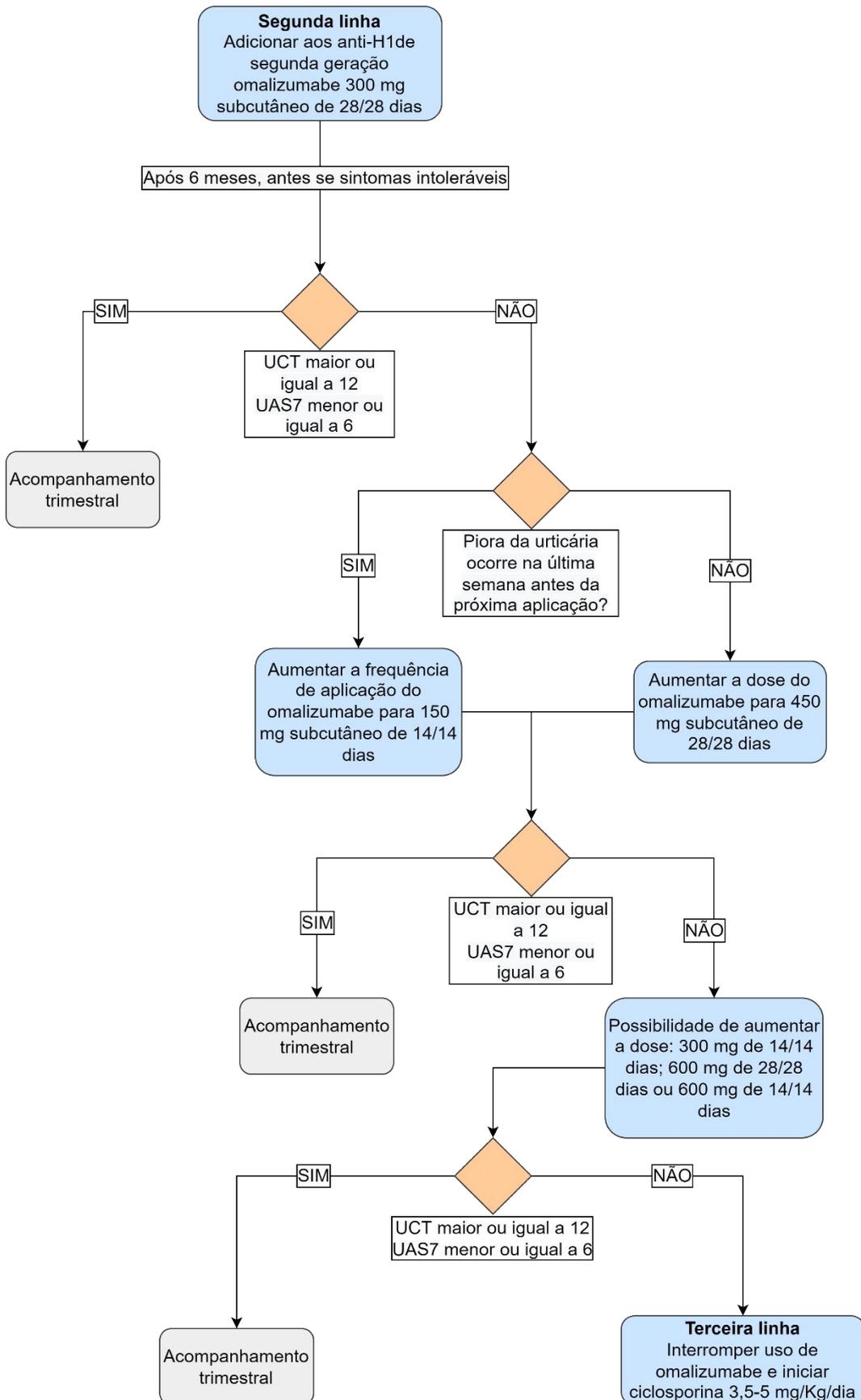


Figura 6: Segunda linha de tratamento. Baseado em Zuberbier et al. 2021¹¹ e Turk et al. 2018⁴⁰

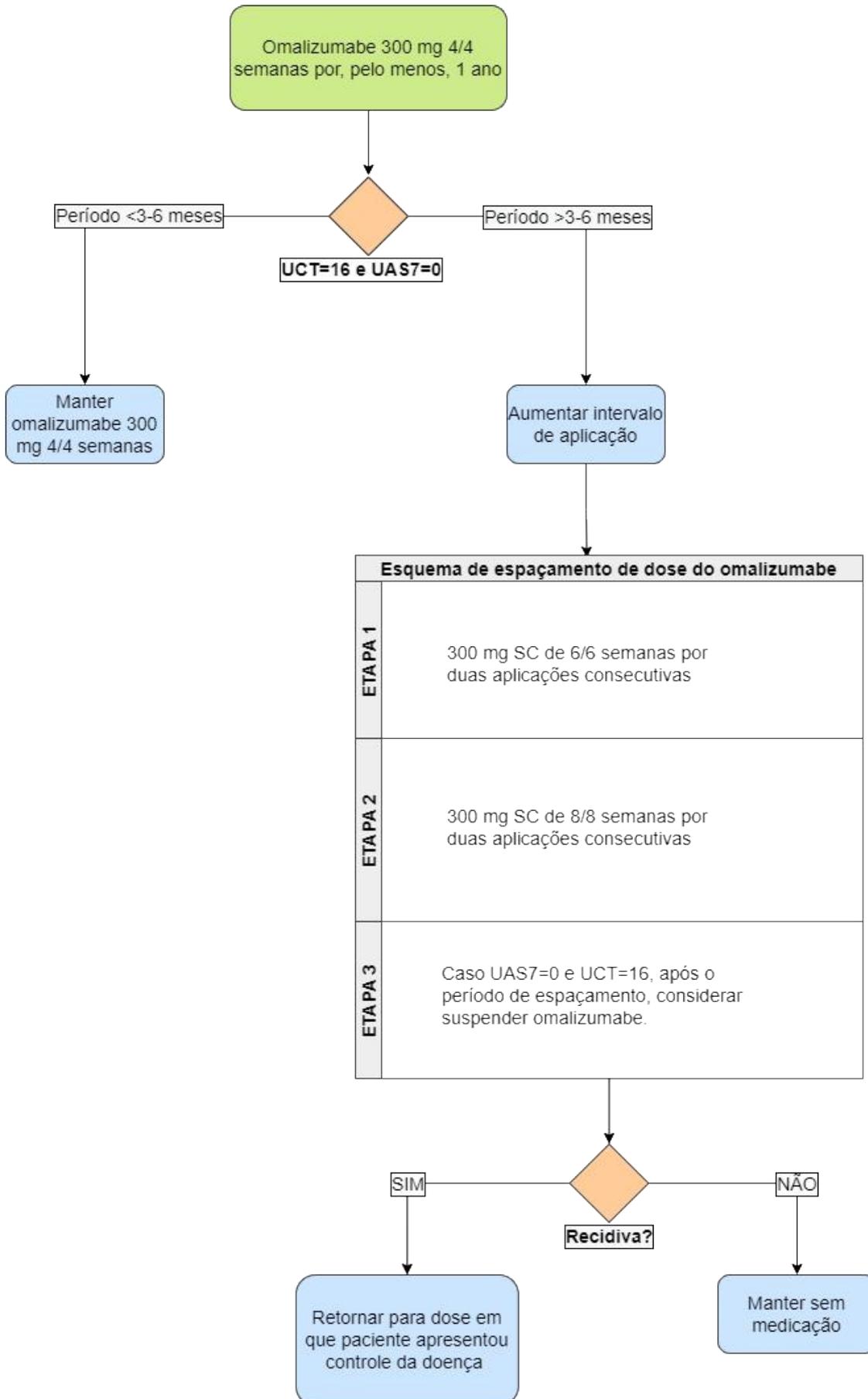


Figura 7: Fluxograma da suspensão do tratamento com omalizumabe. Baseado em Melo et al. 2020⁶

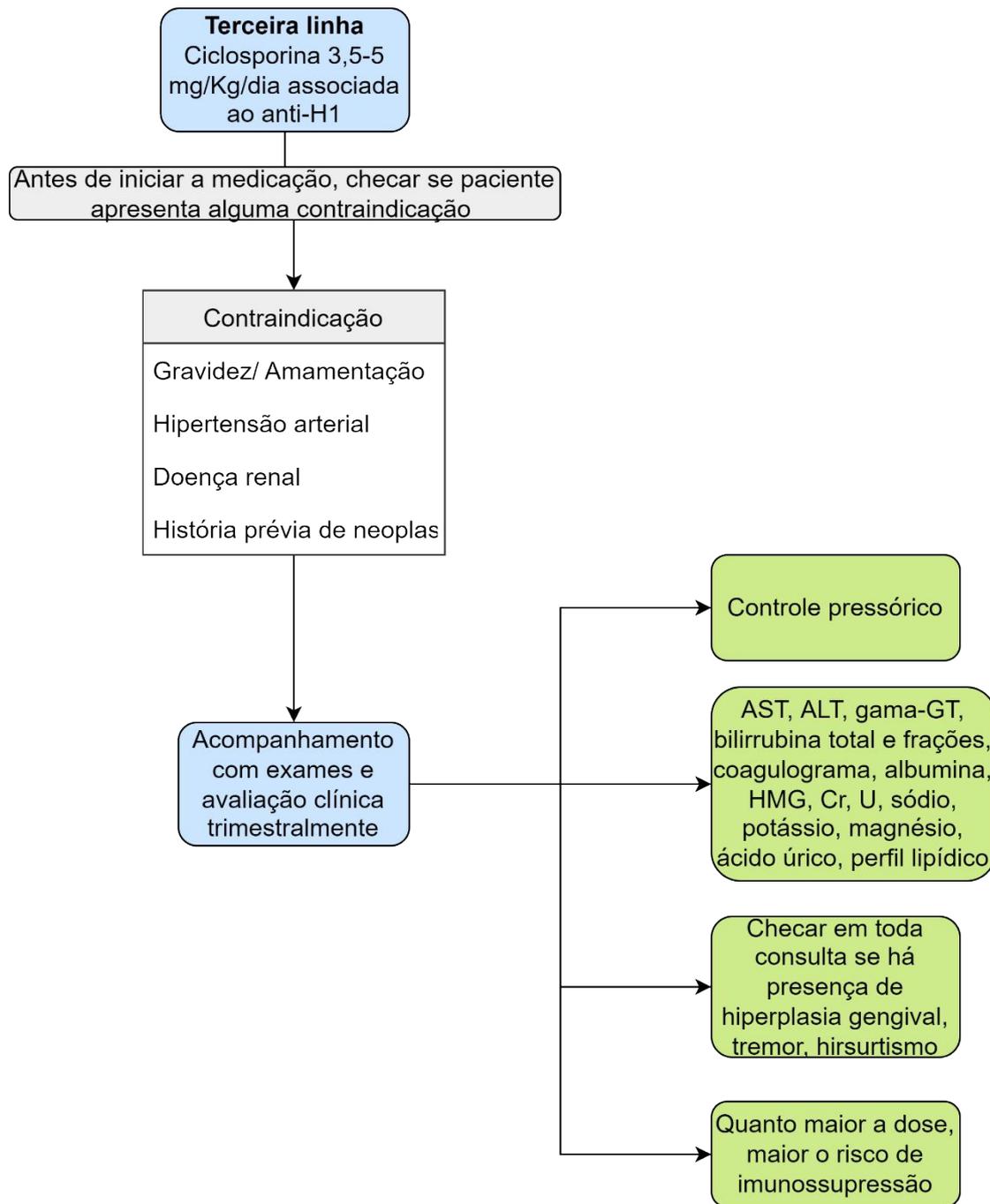


Figura 8: Terceira linha de tratamento. Devido aos efeitos adversos, a ciclosporina só deve ser usada caso o omalizumabe, em associação com o anti-H1, não seja eficaz. Baseado em Agondi et al. 2017²⁴; Ensina et al. 2019³ e Zuberbier et. al 2021¹¹.

6-Discussão

A UCE é uma doença prevalente cujo impacto na qualidade de vida é extremamente deletério^{2,20,37}. A atual diretriz europeia propõe menos opções de tratamento e uma investigação diagnóstica mais sucinta que as utilizadas no ambulatório de alergia e imunologia da UNICAMP, como demonstrado ao longo do texto. No entanto, a própria diretriz europeia recomenda a ampliação da investigação diagnóstica de acordo com a avaliação clínica do médico¹¹.

Quanto aos exames a serem solicitados na investigação inicial após diagnóstico clínico de UCE, no serviço de alergia e imunologia clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP são solicitados os exames recomendados pelo consenso europeu mais recente: hemograma, VHS/PCR, IgE sérica total e IgG anti-TPO. Alguns exames adicionais, listados na figura 4, podem ser solicitados dependendo da avaliação médica: TSH, T4L, C3/C4, IgG anti-tireoglobulina (ACTG), eletroforese de proteínas séricas, creatinina, ureia e transaminases hepáticas.

A diferença fundamental do protocolo aqui proposto em relação às diretrizes atuais é quanto ao tratamento medicamentoso. A UNICAMP é um serviço público do SUS, que atualmente não oferece nem o omalizumabe nem a ciclosporina para o tratamento da UCE. Atualmente, a única opção terapêutica disponível no SUS para o tratamento da UCE é o anti-H1 de segunda geração loratadina. Além do mais, sabe-se que parte considerável dos pacientes tratados com dose quadruplicada do anti-histamínico não respondem satisfatoriamente ao tratamento^{13,24-26}. Nesse contexto, grande parte dos pacientes que chegam ao serviço da UNICAMP, um serviço terciário de referência, já tiveram falha no tratamento com anti-H1, tornando o tratamento desses pacientes um desafio para o nosso serviço.

Com o intuito de fornecer opções medicamentosas menos onerosas aos nossos pacientes, buscamos na literatura, outras opções de tratamento. A troca de um anti-H1 por outro e o uso de doses maiores que a quadruplicada do anti-H1 de segunda geração são duas opções abordadas na literatura e que não constam nos consensos^{28,29,31}. Para ambas as alternativas, tanto a troca quanto o uso de doses maiores que a quadruplicada de anti-H1 de segunda geração, não existem evidências robustas na literatura em relação a uma eficácia maior, sendo a troca de um anti-H1 de segunda geração por outro baseado apenas em opinião de especialistas. Alguns estudos atestam a segurança do uso de doses mais elevadas^{28,29,31}.

Entretanto, até mesmo para o uso da dose quadruplicada do anti-H1 de segunda geração não há um bom nível de evidência na literatura e, apesar de ser recomendado pelos consensos, é um uso *off-label* da medicação^{11,32}. O principal efeito adverso observado com a dose quadruplicada ou com sua extrapolação é a sonolência, facilmente reversível com a interrupção da medicação²³.

O uso de doses maiores de omalizumabe também é um tratamento *off-label* incluso na última diretriz europeia publicada recentemente. Até 2021, as diretrizes não recomendavam o uso de mais que 300 mg de omalizumabe, subcutâneo, a cada 28 dias, apesar de alguns estudos já apontarem benefícios^{4,40}. No último consenso publicado, a indicação é aumentar a dose para até 600 mg a cada 14 dias, opção ainda não testada em ensaios clínicos¹¹. A ciclosporina, medicação com mais efeitos adversos que o omalizumabe, também é *off-label* para o tratamento da UCE, sendo os anti-H1 de segunda geração e o omalizumabe as únicas opções licenciadas atualmente para o tratamento da UCE¹¹.

Outra opção de tratamento já abordada na literatura médica, mas que não consta nos consensos e diretrizes, é a associação do omalizumabe a doses baixas de ciclosporina^{42,43}. Por ser uma opção mais barata que o aumento da dose do omalizumabe e, teoricamente eficaz, alguns autores sugerem que essa deveria ser uma possibilidade de tratamento para os pacientes refratários à dose convencional do omalizumabe^{42,43}. Até o momento, no entanto, não existem evidências robustas da eficácia desta prática^{11,42,43}. A opção de associação de doses baixas de ciclosporina ao omalizumabe não é uma conduta adotada no ambulatório de alergia e imunologia da UNICAMP, no entanto pode ser uma opção a ser considerada se levarmos em consideração o fator custo.

É importante ponderar também o fato da ciclosporina ter efeitos adversos graves, principalmente a nefrotoxicidade e a hipertensão arterial. Quando utilizada em dose baixa e monitorada adequadamente é possível evitar grande parte de seus efeitos adversos²⁵. Assim, uma vez optado pelo uso da ciclosporina isolada ou em associação ao omalizumabe, é necessário monitorar o paciente com os exames indicados no fluxograma.

Propomos um fluxograma para o tratamento que inclui opções menos onerosas, como o uso de doses maiores que a dose quadruplicada dos anti-H1, a troca de um anti-H1 por outro e o uso associado da ciclosporina ao omalizumabe, além das opções já abordadas pelos consensos. Acreditamos que a inclusão dessas opções de tratamento nos permitirá uma abordagem mais adequada à realidade do nosso serviço. Além do mais, elaboramos um fluxograma para guiar a retirada paulatina do omalizumabe em pacientes

com controle completo da UCE. A última diretriz europeia indica a retirada paulatina da medicação quando é alcançado um UCT de 16 e um UAS7 de zero por um período de três a seis meses, porém não abordam a maneira como essa retirada deve ser realizada¹¹.

Todos os fluxogramas elaborados foram baseados na literatura médica como apontado nas legendas. É importante, ainda, explicitar o motivo do uso da diretriz europeia como principal estudo norteador do trabalho. Elaborada por um esforço de diversos departamentos médicos de diferentes países, incluindo o Brasil, trata-se de uma diretriz internacional. Tanto a Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia quanto a de Dermatologia publicaram orientações baseadas na diretriz internacional sendo, portanto, a principal diretriz que norteia o tratamento de UCE no país.

7-Conclusão

Com base no levantamento da literatura internacional e nacional, foi possível a elaboração de um protocolo para o diagnóstico e manejo da UCE, adaptado a realidade assistencial do serviço alergia e imunologia do HC/UNICAMP. Assim, o presente trabalho consistiu em uma busca na literatura sobre o diagnóstico e manejo da UCE e na comparação entre as diretrizes, abordagens não apontadas nos consensos, mas presentes na literatura médica e na prática clínica. Além de demonstrar e explicar os motivos dessas diferenças, foram elaborados fluxogramas para a melhor compreensão e sistematização das condutas adotadas no serviço.

Portanto, acreditamos ter elaborado um protocolo útil como ferramenta auxiliar para a equipe assistente, contribuindo para a formação e o aprendizado dos médicos, assim como para o manejo otimizado, com mais eficácia e maior segurança, para os pacientes atendidos no serviço de alergia e imunologia da UNICAMP.

8- Recomendação

Sugerimos a avaliação do resultado obtido no serviço após implementação deste protocolo. A avaliação metodológica da implementação de opções terapêuticas não usadas rotineiramente pode auxiliar outros serviços que também não possuem fácil acesso aos tratamentos propostos pelo consenso europeu.

9-Referências Bibliográficas

1. Alcántara Villar M, Armario Hita JC, Cimbollek S, et al. A Review of the latest recommendations on the management of chronic urticaria: a multidisciplinary consensus statement from Andalusia, Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(3):222-228.
2. Santos PFAM, Kuschnir FC, Dias GAC, et al. Carga econômica da urticária crônica no Brasil: um estudo de vida real no período de 1 ano. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(4):447-57.
3. Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(4):382-392.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414.
5. Ferreira PL, Gonçalo M, Ferreira JA, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):190.
6. Melo JML, Borges LV, França AT, et al. Guia prático do tratamento com omalizumabe para urticária crônica espontânea. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(3):289-299.
7. Giménez-Arnau AM, Spector S, Antonova E, et al. Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria treated with omalizumab: results of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:32.
8. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(3):190-200.
9. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(5):321-333.
10. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. The diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria-what to test and why. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2274-2283.
11. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2022 Mar;77(3):734-766.

12. Criado PR, Maruta CW, Alchorne AOA, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):56-66.
13. Longhurst HJ, Gonçalo M, Godse K, et al. Managing chronic urticaria and recurrent angioedema differently with advancing age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2186-2194.
14. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):610-615.
15. Kuruvilla ME, Sanan N. Amlodipine-induced angioedema: An unusual complication of a common medication. *Allergy Rhinol*. 2018;9:2152656718764139.
16. Argolo PN, Gehlen B, Mousinho-Fernandes M, et al. Uso do omalizumabe na urticária crônica espontânea: o que fazer após 6 meses?. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(2):157-62.
17. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, et al. Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38-45.
18. Can PK, Etikan P, Degirmentepe EN, et al. Depression scores change significantly after omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021 Feb 21.
19. Mann C, Dreher M, Weeß HG, et al. Sleep disturbance in patients with urticaria and atopic dermatitis: an underestimated burden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(6):adv00073.
20. Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit*. 2019;25:115-120.
21. Salman A, Demir G, Bekiroglu N. The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: Real-life data. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12975.
22. Valle SOR, Dortas Junior SD, Dias GAC, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):209-224.
23. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(5):684-692.

24. Agondi RC, Crispim L, Almonfrey FB, et al. Urticária crônica espontânea refratária aos anti-histamínicos: opção por ciclosporina. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(2):212-216.
25. Vieira FM. Urticária crônica espontânea de difícil tratamento: existiria um lugar para usar dapsona na falta de omalizumabe?. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(2):216-18.
26. Weller K, Maurer M. Antihistamine up dosing in chronic urticaria - is there enough evidence? *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1134-1135.
27. Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(5):655-662.
28. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Up dosing non sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153-1165.
29. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):455-463.
30. van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:4.
31. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol.* 2017;27(1):10-19.
32. Iriarte Sotés P, Armisen M, Usero-Bárcena T, et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):282-291.
33. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: A comprehensive review: treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):617-633.
34. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, Ritchie C, et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(5):33.
35. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(4):425-448.

36. Cherrez-Ojeda I, Maurer M, Bernstein JA, et al. Learnings from real-life experience of using omalizumab for chronic urticaria in Latin America. *World Allergy Organ J.* 2019;12(2):100011.
37. Salman A, Comert E. The real-life effectiveness and safety of omalizumab up dosing in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(5):496-500.
38. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):210-212.
39. Kocatürk E, Deza G, Kızıldağ K, et al. Omalizumab up dosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):360-364.
40. Türk M, Kocatürk E, Cüre K, et al. Two-week intervals during omalizumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1389-1390.
41. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113-124.
42. Rosenblum JD, Nassau S, Fonacier L, Mawhirt SL. Concomitant treatment with omalizumab and cyclosporine for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):111-112.
43. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2101-2103.

9-Anexos



Questionário de Avaliação da Qualidade de Vida na Urticária Crônica – CUQ2oL

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

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

Método:

- Na primeira consulta médica em serviço de alergia/dermatologia, após ser realizado o diagnóstico de urticária crônica, o paciente deve ser apresentado ao questionário. Deve ser enfatizado que o paciente deve avaliar apenas o quanto a urticária interferiu na sua vida nos últimos 15 DIAS, e que o questionário é para avaliar apenas a URTICÁRIA. O paciente não deve levar em conta outros aspectos da vida e doenças que possam interferir na sua qualidade de vida;
- O paciente, durante a consulta médica, preenche o questionário composto por 23 perguntas;
- O profissional de saúde pode auxiliar na compreensão do questionário, porém sem interferir nas respostas.

Pontuação:

O CUQ2oL apresenta 23 perguntas.

Cada pergunta possui cinco opções de resposta, com a seguinte pontuação:

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

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

23: excelente qualidade de vida – 115: pior qualidade de vida

Pode ser avaliado o escore total e de cada dimensão. O CUQ2oL, na versão em português brasileiro, apresenta 3 dimensões:

Dimensões	Perguntas
I - Sono/estado mental/alimentação	10,11,12,13,14,15,16,17
II - Prurido/ impacto nas atividades diárias	1,2,5,6,7,8,9,22
III - Edema/limitações/aparência	3,4,18,19,20,21,23

Não existe ainda um ponto de corte para definir prejuízo significativo da QV em pacientes com UC no Brasil, mas o questionário CU-Q2oL pode ser útil para: avaliar a evolução e/ou resposta ao tratamento em um mesmo paciente ao longo do tempo; caracterizar grupos de pacientes de um mesmo Serviço ou comparar grupos de pacientes de Serviços diferentes; selecionar perfil de pacientes para um determinado estudo, de acordo com o comprometimento da QV pela UC.

Anexo I: Questionário de avaliação da qualidade de vida na urticária crônica- CU-Q2oL. Extraído e adaptado de Valle et. al. 2018²².



Este questionário avalia a atividade (gravidade e resposta ao tratamento) da urticária crônica espontânea (UCE).

Preencha este formulário nos 7 dias anteriores à consulta, marcando um **X** para quantidade de urticas e um **X** para prurido. Sempre considerar as últimas 24 horas.

Nome: _____

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										

Pontuação:

- Diária: Número de lesões - 0 a 3 pontos;
Prurido – 0 a 3;
Total diária: 0 a 6.
- UAS 7: 0-42
0: ausência de lesões e prurido – sem atividade da doença.
42: > 50 lesões e prurido intenso – atividade exacerbada da doença.

Categorização:

- UAS7 = 0: Livre de prurido e pápulas por 7 dias.
- UAS7 = 1-6: Indica UCE bem controlada tipicamente com prurido leve sem pápulas ou menos de 20 pápulas por 24 horas.
- UAS7 = 7-15: UCE LEVE – o prurido não incomoda e apresenta até 20 pápulas por 24 horas.
- UAS7 = 16-27: UCE MODERADA – prurido incômodo e apresenta até 50 pápulas por 24 horas.
- UAS7 = 28-42: UCE GRAVE – prurido intenso e > 50 pápulas ou grandes áreas confluentes.

Anexo II. Escore de atividade da urticária. Adaptado de Valle et al. 2018²².



Teste de controle da urticária

Nome: _____ Data: ____/____/____

Data de nascimento: ____/____/____

Instruções: Você sofre de urticária. A partir das seguintes perguntas poderemos entender 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, placas vermelhas e/ou inchaço)** nas últimas 4 semanas?

() bastante () muito () mais ou menos () pouco () nada

2. Quanto a sua **qualidade de vida** foi prejudicada 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 controlada nas últimas 4 semanas?

() nada () pouco () mais ou menos () bem () totalmente

O escore total na versão curta varia de no mínimo 0 (zero), e no máximo 16, definindo, respectivamente, pior e melhor controle da enfermidade. A pontuação de cada item varia de 0 a 4. Escore igual ou acima de 12, a doença é considerada controlada.

Anexo III: Teste de controle da urticária. Extraído e adaptado de Valle et. al. 2018²².