



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA SOFIA SOARES MENDES

Urticária Crónica Indutível

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA GONÇALO

FEVEREIRO/2021

Urticária Crónica Indutível

Artigo de revisão narrativa

Joana Sofia Soares Mendes¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Sob orientação de

Maria Margarida Gonçalo, MD, PhD

Autora: Joana Sofia Soares Mendes

Endereço de correio eletrónico: joanamendes97@outlook.pt

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - Polo III, Ciências da Saúde
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra

Índice

Lista de abreviaturas	3
Resumo	5
Palavras chave	6
<i>Abstract</i>	7
<i>Keywords</i>	7
Introdução.....	8
Material e métodos	9
Resultados e Discussão	10
1. Epidemiologia	10
2. Fisiopatologia.....	12
3. Manifestações clínicas.....	14
4. Subtipos de UCInd.....	16
4.1 UCInd físicas	17
4.1.1 Dermografismo sintomático	17
4.1.2 Urticária ao frio.....	17
4.1.3 Urticária ao calor	18
4.1.4 Urticária retardada à pressão.....	18
4.1.5 Urticária solar	19
4.1.6 Angioedema vibratório	19
4.2 UCInd não físicas	20
4.2.1 Urticária colinérgica.....	20
4.2.2 Urticária aquagénica	20
4.2.3 Urticária de contacto	20
5. Diagnóstico	24
5.1 História clínica	25
5.2 Testes de provocação e determinação dos limiares de resposta ao estímulo.....	26
5.2.3 Urticária ao calor	30

5.2.4	Urticária retardada à pressão.....	30
5.2.5	Urticária solar.....	31
5.2.6	Angioedema vibratório.....	31
5.2.7	Urticária colinérgica.....	32
5.2.8	Urticária aquagénica.....	33
5.2.9	Urticária de contacto.....	33
6.	Diagnóstico diferencial.....	35
7.	Avaliações relatadas pelos doentes/ <i>Patient reported outcomes</i> (PRO): avaliação da atividade, controlo e impacto da doença.....	38
7.1	Avaliação da atividade das UCInd.....	39
7.2	Avaliação do controlo da UCInd.....	40
7.3	Avaliação do impacto das UCInd na qualidade de vida.....	41
8.	Tratamento.....	43
8.1	Identificação e eliminação das causas subjacentes e evicção de fatores desencadeantes.....	43
8.2	Indução de tolerância.....	44
8.3	Tratamento farmacológico.....	45
8.3.1	Antihistamínicos H1.....	46
8.3.2	Omalizumab.....	47
8.3.3	Ciclosporina A.....	48
	Conclusão.....	50
	Agradecimentos.....	52
	Referências.....	53

Lista de abreviaturas

AAS	<i>Angioedema Activity Score</i>
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AINE	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
Anti-H1ns	Antihistamínicos H1 não sedativos
CholUAS	<i>Cholinergic Urticaria Activity Score</i>
CholU-QoL	<i>Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>
CU-Q2oL	<i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FAP	Fator Ativador de Plaquetas
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL24	Interleucina 24
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
TAB	Teste de Ativação dos Basófilos
TPO	Tireoperoxidase
TSA	Teste Cutâneo do Soro Autólogo
UAS	<i>Urticaria Activity Score</i>
UC	Urticária Crónica
UCE	Urticária Crónica Espontânea
UCI	Urticária de Contacto Imunológica
UCInd	Urticária Crónica Indutível
UCNI	Urticária de Contacto Não Imunológica
UCT	<i>Urticaria Control Test</i>
UV-A	Ultravioleta A
UV-B	Ultravioleta B
VHB	Vírus da Hepatite B

VHC	Vírus da Hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

A urticária crónica é uma patologia cutânea frequente que se define clinicamente pelo surgimento de lesões maculopapulares eritematosas e pruriginosas, angioedema ou ambos, com uma duração superior a 6 semanas. Ao contrário da urticária crónica espontânea, que ocorre sem causa ou desencadeante aparente, a urticária crónica indutível (UCInd) surge após exposição a estímulos específicos. As UCInd subdividem-se em físicas e não físicas. Nas UCInd físicas inclui-se o dermatografismo sintomático (desencadeado pela fricção), a urticária ao frio e a urticária ao calor (desencadeadas pela temperatura), a urticária retardada à pressão (desencadeada pela pressão) e o angioedema vibratório (desencadeado pela vibração). As UCInd não físicas abrangem a urticária colinérgica (desencadeada pelo aumento da temperatura corporal central), a urticária de contacto (desencadeada pelo contacto direto da pele com determinadas substâncias químicas) e a urticária aquagénica (desencadeada pelo contacto direto da pele com água).

Apesar de a sua fisiopatologia ser complexa e ainda não estar totalmente compreendida e descrita, sabe-se que o principal mecanismo subjacente é a ativação e desgranulação de mastócitos e basófilos com consequente libertação de mediadores inflamatórios. Porém, pouco se sabe sobre a forma como os estímulos desencadeantes da UCInd contribuem para esse fenómeno.

O diagnóstico de UCInd baseia-se na história clínica e deve ser confirmado através dos testes de provocação. Para além da sua utilidade na confirmação diagnóstica, os testes de provocação são utilizados para determinar o limiar de resposta ao estímulo, que é fundamental para a avaliação da atividade da doença, para o aconselhamento dos doentes à evicção dos estímulos relevantes e para a avaliação e monitorização da resposta ao tratamento.

Para a avaliação da atividade, do controlo e do impacto da urticária na qualidade de vida dos doentes são aplicados questionários que reúnem todas as informações relevantes fornecidas diretamente pelo doente, os *Patient Reported Outcomes*.

Apesar da sua evolução crónica, a maioria dos doentes com UCInd acaba por atingir remissão espontânea ao fim de 1 a 10 anos. Assim sendo, e visto que não existem terapêuticas curativas, o principal objetivo do tratamento é o controlo sintomático. A abordagem terapêutica inclui a identificação e eliminação das causas subjacentes, a evicção dos fatores desencadeantes, a indução de tolerância e o tratamento farmacológico. O tratamento farmacológico inclui antihistamínicos H1 de segunda geração não sedativos, o omalizumab e a ciclosporina A.

Palavras chave

Urticária crónica, urticária crónica indutível, dermatografismo, urticária colinérgica, urticária ao frio, urticária crónica espontânea.

Abstract

Chronic urticaria is a common cutaneous disease that is clinically defined by wheals, angioedema or both, lasting more than 6 weeks. Unlike chronic spontaneous urticaria, which occurs without a cause or apparent trigger, chronic inducible urticaria (CIIndU) appears after exposure to a specific stimuli. CIIndU are divided into physical and nonphysical. Physical CIIndU include symptomatic dermographism (triggered by friction), cold urticaria and heat urticaria (triggered by temperature), delayed pressure urticaria (triggered by pressure) and vibratory angioedema (triggered by vibration). Nonphysical CIIndU include cholinergic urticaria (triggered by increase in core body temperature), contact urticaria (triggered by contact with chemical compounds) and aquagenic urticaria (triggered by contact with water).

Although its pathophysiology is complex and not yet fully understood and described, it is known that the main underlying mechanism is the activation and degranulation of mast cells and basophils with the consequent release of inflammatory mediators. However, little is known about how the CIIndU triggers contribute to this phenomenon.

The diagnosis of CIIndU is based on clinical history and must be confirmed through provocation tests. In addition to their usefulness in confirming diagnosis, provocation tests are used to measure trigger threshold, which is essential for the assessment of disease activity, for advising patients to avoid relevant triggers and for evaluating and monitoring treatment response.

Questionnaires that gather all relevant information directly by the patient, the Patient Reported Outcomes, are applied to assess the activity, control and impact of urticaria on the patients' quality of life.

Despite its chronic evolution, the majority of patients with CIIndU end up achieving spontaneous remission after 1 to 10 years. Therefore, and since there are no curative therapies, the main objective of treatment is symptomatic control. The therapy approach includes identification and elimination of the underlying causes, avoidance of triggers, induction of tolerance and pharmacological treatment. The pharmacological treatment includes non-sedative second generation H1 antihistamines, omalizumab and cyclosporine A.

Keywords

Chronic urticaria, chronic inducible urticaria, dermographism, cholinergic urticaria, cold urticaria, chronic spontaneous urticaria.

Introdução

A urticária é uma das patologias cutâneas mais frequentes¹ e caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento de lesões maculopapulares eritematosas e pruriginosas, angioedema ou ambos.² Relativamente à sua evolução temporal, podemos classificar a urticária em aguda ou crónica. A urticária crónica (UC) define-se pela presença de sintomas diários ou quase diários durante um período de tempo superior a 6 semanas² e a sua prevalência na população geral é de cerca de 1%.^{1,3}

A UC subdivide-se em urticária crónica espontânea (UCE) e urticária crónica indutível (UCInd). A UCE representa a forma mais frequente³⁻⁶ e é caracterizada pelo surgimento espontâneo, sem envolvimento de nenhum estímulo desencadeante específico, podendo ou não estar associada a causas conhecidas e ser agravada por diversos fatores como stress, ingestão de determinados alimentos ou fármacos.⁷ Em contraste, a UCInd ocorre após exposição a um determinado estímulo desencadeante, mas não espontaneamente.^{1,2,7-9} No entanto, muitos doentes com UCInd apresentam UCE concomitante.⁷

As UCInd subdividem-se em UCInd físicas e não físicas, conforme estas sejam induzidas por estímulos físicos ou não físicos. Nas UCInd físicas incluem-se o dermatografismo sintomático, a urticária ao frio e a urticária ao calor, a urticária solar, a urticária retardada à pressão e o angioedema vibratório. As UCInd não físicas abrangem a urticária colinérgica, a urticária de contacto e a urticária aquagénica.⁶⁻¹¹

Devido à imprevisibilidade dos sintomas, as UC estão associadas a um impacto negativo na qualidade de vida e no estado psicológico dos doentes e a repercussões socioeconómicas, acarretando elevados custos diretos e indiretos. Torna-se, então, fulcral e desafiante o seu correto e atempado diagnóstico e tratamento.^{1,3,6,12}

Apesar de conhecidos os vários subtipos de UCInd, novas informações acerca da sua classificação, fisiopatologia e abordagem diagnóstica e terapêutica têm sido descritas e investigadas. Assim, este trabalho tem como objetivo rever e compilar as características das diferentes UCInd, incluindo a sua prevalência e associação à UCE, fisiopatologia, manifestações clínicas, testes para confirmação diagnóstica e critérios para estabelecer limites de reação, avaliação da atividade e controlo da doença, interferência na qualidade de vida dos doentes e opções terapêuticas.

Material e métodos

Para a realização desta revisão narrativa foram pesquisados artigos publicados na base de dados *MedLine* e *PubMED* nos últimos 10 anos (entre 2010 e 2020). Os artigos de revisão e científicos encontrados na pesquisa foram selecionados de acordo com a sua relevância para o tema em causa. Adicionaram-se ainda alguns artigos referenciados nos artigos inicialmente selecionados que se demonstraram relevantes.

Utilizaram-se as palavras-chave *chronic urticaria*, *chronic inducible urticaria*, *chronic spontaneous urticaria*, *dermographism*, *cholinergic urticaria* e *cold urticaria*.

Resultados e Discussão

1. Epidemiologia

São escassos os dados epidemiológicos relativos à urticária, e em particular sobre a sua forma crónica.^{9,13,14} Porém sabe-se que a urticária é uma das doenças cutâneas mais frequentes e que afeta cerca de 15 a 25% da população geral pelo menos uma vez ao longo da sua vida.¹

Estima-se que a prevalência da UC na população geral seja cerca de 1%^{1,3} e presume-se que esta tenha vindo a aumentar nos últimos anos.¹⁴ No entanto não existe informação sobre a sua prevalência em Portugal.¹³

Segundo uma revisão sistemática e meta-análise realizada em 2019 por Fricke *et al*¹⁴ a prevalência da UC na Ásia é superior à da Europa e América do Norte, o pico de incidência ocorre entre os 20 e os 40 anos de idade e o sexo feminino é mais afetado (ainda que para idades inferiores a 15 anos não tenha sido observada diferença entre os dois géneros).^{5,6,14} Não foram verificadas quaisquer correlações entre a prevalência da urticária e outros fatores como o nível de educação, a profissão, o nível socioeconómico ou a etnia.¹

Dentro dos dois tipos de UC, a UCE representa a forma mais frequente, correspondendo a cerca de dois terços dos casos de UC.³⁻⁶ Relativamente à prevalência da UCInd em doentes com UC, os dados são díspares: 13,1 a 14,9% segundo uma recente meta-análise;¹⁵ e 7,2% segundo Silpa-Archa *et al*;¹⁶ ou 10 a 50% se consideradas apenas UCInd físicas.¹⁵ Contudo, a UCInd é uma doença relativamente comum e tem uma prevalência estimada de 0,1 a 0,5% na população geral.¹⁰

Os subtipos de UCInd mais frequentes são a urticária colinérgica e o dermatografismo sintomático, afetando 4 a 11,2% e 1 a 5% da população geral, respetivamente.⁸ Dentro das UCInd físicas o subtipo mais frequente é o dermatografismo sintomático, seguido da urticária ao frio (cerca de um terço dos casos).⁸ Subtipos raros de UCInd incluem a urticária solar, a urticária ao calor, o angioedema vibratório e a urticária aquagénica.^{8,10}

É também importante reconhecer que é frequente a combinação de alguns subtipos de UCInd com a UCE, bem como a associação de duas ou mais formas de UCInd no mesmo doente.^{7,8,10,16-19} Sánchez *et al*,²⁰ observaram que até 36% dos doentes com UCE relataram sintomas induzidos por estímulos físicos, sobretudo na forma de dermatografismo sintomático.¹⁰

No entanto, são ainda poucos os dados sobre a prevalência e incidência da maioria dos subtipos de UCInd e os estudos existentes foram realizados em populações

pequenas e selecionadas.⁸ Assim, torna-se necessária a realização de mais estudos para completar as lacunas epidemiológicas da UC, especialmente em relação aos subtipos de UCInd e à prevalência da UC nos diferentes grupos etários (particularmente em crianças/adolescentes e na população geriátrica), géneros e áreas geográficas. Para além disso, torna-se imperativa a necessidade de desenvolver investigações para a avaliação de fatores protetores e de risco da UC, a fim de desenvolver estratégias preventivas.¹⁴

2. Fisiopatologia

Os aspetos fisiopatológicos subjacentes à UC são complexos e ainda não estão totalmente compreendidos.^{1,2,21} É de conhecimento geral que tanto na UCE como na UCInd a desgranulação de mastócitos e basófilos com consequente libertação de mediadores inflamatórios representam o principal mecanismo fisiopatológico.^{3,22}

Na UCE foram identificadas várias causas subjacentes à ativação dos mastócitos e fatores de agravamento,¹ que incluem: fenómenos de autoimunidade, doenças infecciosas crónicas, processos inflamatórios (como a gastrite e esofagite), hipersensibilidade a alimentos e a fármacos e stress físico e emocional.²

Os fenómenos de autoimunidade do tipo I e II têm demonstrado um papel cada vez mais importante na fisiopatologia da UCE. Porém, cada um dos tipos de autoimunidade está presente em subgrupos distintos de doentes. Enquanto que os mecanismos de autoimunidade do tipo I estão associados à presença de autoanticorpos IgE contra autoantígenos (como a tireoperossidase (TPO)²³ e IL24^{24,25}), na autoimunidade do tipo II estão envolvidos autoanticorpos IgG com ação direta na IgE ou nos recetores de alta afinidade da superfície dos mastócitos e basófilos (recetores FcεRI) e que despoletam a desgranulação mastocitária sem que ocorra uma exposição prévia a um determinado autoantígeno. A presença dos autoanticorpos IgG pode ser verificada *in vivo* através do Teste Cutâneo do Soro Autólogo (TSA) ou *in vitro* através do Teste de Ativação dos Basófilos (TAB) por citometria de fluxo (embora este teste geralmente não esteja disponível na prática clínica). Foram detetados autoanticorpos IgG em cerca de 40% dos doentes com UCE.^{1,21,26-28}

Em ambos os tipos de autoimunidade, tanto as ações diretas de autoanticorpos nos recetores FcεRI como a ligação de IgE específicas a esses mesmos recetores são responsáveis pela ativação e desgranulação dos mastócitos e basófilos.^{10,29}

As infeções crónicas são causas raras de UCE e a sua etiologia pode ser bacteriana (*Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumonia*), vírica (VIH, VHB e VHC), fúngica ou parasitária (*Giardia lamblia*).¹ Doenças autoimunes como a tiroidite de Hashimoto,¹ doença celíaca, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide e diabetes do tipo 1 estão também frequentemente presentes em doentes com UC.^{28,30}

Relativamente à UCInd, os fatores desencadeantes dos diferentes subtipos incluem estímulos físicos (temperatura, pressão, vibração, fricção e radiação ultravioleta) e não físicos (água, aumento da temperatura corporal central e substâncias químicas).^{8,10} Apesar de serem conhecidos e estarem bem descritos, pouco se sabe

sobre a forma como estes estímulos contribuem para a ativação e desgranulação de mastócitos e basófilos.³¹ Para além disso, têm vindo a ser identificados como possíveis fatores de agravamento o *stress* psicológico e os fármacos (anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)).^{27,30}

O facto de fármacos anti-IgE (como o omalizumab) apresentarem eficácia na UCInd e de os doentes com UCInd apresentarem níveis de IgE total plasmática elevados suporta a hipótese de os mecanismos de autoimunidade do tipo I desempenharem um papel fulcral na fisiopatologia da UCInd.^{10,21,26,32} Neste tipo de autoimunidade ocorre ligação de diferentes autoantígenos (produzidos *de novo* após contacto com os estímulos desencadeantes relevantes) a IgE específicas.^{10,29}

Durante a contínua desgranulação dos mastócitos são libertados diversos mediadores proinflamatórios como a histamina, o fator ativador de plaquetas (FAP) e outras citocinas.^{2,21,22,33,34} Estes mediadores proinflamatórios, e em particular a histamina, conduzem à ativação de nervos sensitivos, vasodilatação e aumento da permeabilidade dos vasos com extravasamento de líquido para os tecidos, que são responsáveis pelo prurido, lesões maculopapulares e angioedema.^{1,2,26,35}

3. Manifestações clínicas

A urticária manifesta-se clinicamente pelo aparecimento de lesões maculopapulares eritemato-edematosas e pruriginosas, angioedema ou ambos.² Estima-se que cerca de 50% dos doentes com UC apresentem apenas lesões maculopapulares, 40% apresentem concomitantemente lesões maculopapulares e angioedema e os restantes 10% apenas apresentem angioedema.²¹

A lesões de urticária são constituídas por uma zona central clara e edemaciada rodeada por um halo eritematoso. Têm crescimento centrífugo, podem ou não ser confluentes e desaparecem à digito-pressão. Podem surgir em qualquer região corporal, o seu número e tamanho são variáveis e são acompanhadas por prurido ou sensação de queimadura. São evanescentes e tendem a resolver espontaneamente entre 30 minutos a 24 horas sem deixar lesão residual, mas são recorrentes.^{1-3,36}

O angioedema surge de forma súbita e caracteriza-se por edema que atinge a derme profunda, a hipoderme ou as mucosas. Geralmente apresenta maiores dimensões e limites menos definidos do que as lesões de urticária, é assimétrico e tem uma tonalidade rosada clara ou normal. A região mais frequentemente afetada é a face (sobretudo as pálpebras e os lábios), mas pode também surgir nas mãos, pés, genitais, cavidade oral e trato respiratório superior. Pode ser desfigurante e degenerativo. Está mais raramente associado a prurido e pode ser doloroso. É transitório mas apresenta uma regressão mais lenta do que as lesões de urticária, podendo prolongar-se até 72 horas. Surge maioritariamente associado a lesões de urticária e apenas em 10% dos casos ocorre de forma isolada.^{1-3,21,37-39}

Importa distinguir o angioedema adquirido que surge na UC das formas mais raras de angioedema hereditárias ou angioedema induzido por inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs).³⁹ Por outro lado, enquanto que o angioedema adquirido agudo pode ocorrer no contexto de urticária aguda ou de anafilaxia, o angioedema adquirido crónico recorrente ocorre principalmente em associação com a UCE e, mais raramente, com a UCInd.³⁸

Em oposição à UCE, que é caracterizada pelo seu surgimento espontâneo, os sinais e sintomas de UCInd apenas surgem após exposição ao estímulo desencadeante e nunca de forma espontânea.^{1,2,7-9} Geralmente na UCInd apenas são afetadas as áreas cutâneas que são expostas ao agente desencadeante específico e existe uma correlação entre a intensidade do estímulo e a severidade dos sintomas.^{7,8} No entanto, as manifestações clínicas variam consideravelmente consoante o subtipo de UCInd.²

Para além das manifestações cutâneas, a UC pode associar-se a manifestações sistémicas (como fadiga, cefaleias, artralguas, artrite, rubor, palpitações, náuseas e dor abdominal), que resultam da ativação dos mastócitos.³⁰ Em casos mais severos podem surgir reações anafiláticas. Relativamente às UCInd, estima-se que estas manifestações possam estar presentes em até 70% dos doentes com urticária ao frio ou urticária colinérgica.^{7,10}

Tanto na UCE como na UCInd, a maioria dos doentes acaba por atingir remissão espontânea.⁷ Geralmente a doença tem uma duração de 1 a 5 anos, mas em cerca de 20% dos casos pode ter uma duração de 5 a 10 anos e estão descritos alguns casos de duração superior a 50 anos.^{3,21}

Apesar de a duração das UCInd ser geralmente mais prolongada do que a da UCE, a duração individual das lesões maculopapulares na maioria das UCInd é menor e habitualmente inferior a 2 horas (com a exceção da urticária de pressão retardada).⁷ Sabe-se também que em doentes com UCE associada a UCInd, a duração da UCE é superior, a resposta aos antihistamínicos é menor e o prognóstico é pior.^{1,5}

4. Subtipos de UCInd

As UCInd podem ser classificadas de acordo com o tipo de estímulo desencadeante específico a que estão associadas. Subdividem-se em UCInd físicas e UCInd não físicas conforme sejam induzidas por estímulos desencadeantes físicos ou não físicos (figura 1).⁶⁻¹¹

As UCInd físicas podem ser desencadeadas por estímulos mecânicos (como a fricção, pressão ou vibração), por estímulos térmicos (como o calor ou o frio) e por radiação (ultravioleta) e incluem o dermatografismo sintomático, a urticária ao frio e a urticária ao calor, a urticária solar, a urticária retardada à pressão e o angioedema vibratório (tabela 1). As UCInd não físicas abrangem a urticária colinérgica, a urticária de contacto e a urticária aquagénica e são induzidas pelo aumento da temperatura corporal central, pelo contacto com determinadas substâncias químicas e pelo contacto com água, respetivamente (tabela 2).^{6-11,19}

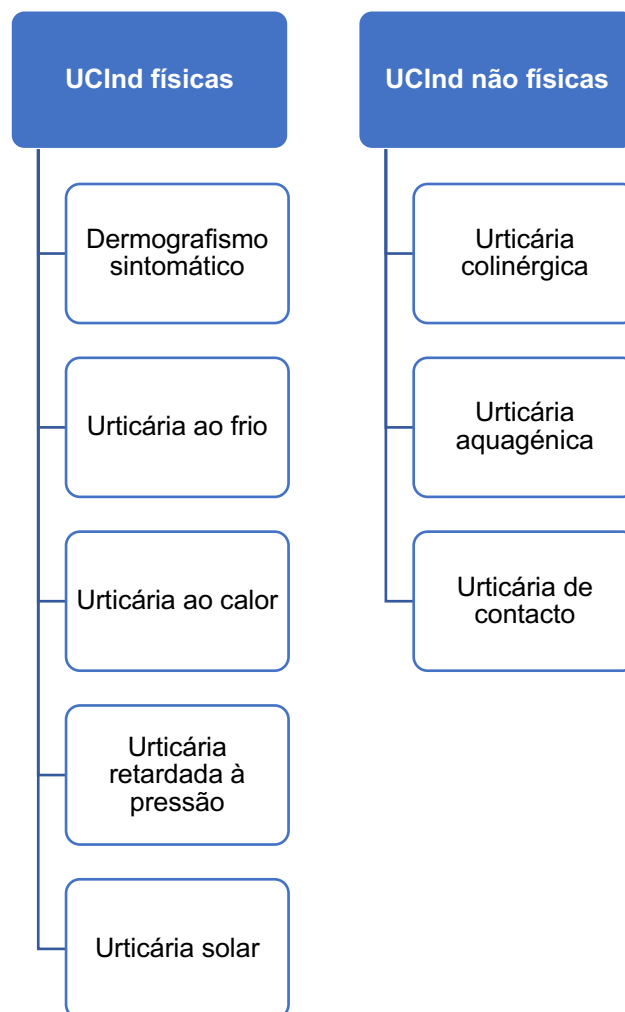


Figura 1: Subtipos de urticária crónica induzível (UCInd).

4.1 UCInd físicas

4.1.1 Dermografismo sintomático

O dermatografismo sintomático, também designado por urticária *factitia* ou urticária dermatográfica, representa o subtipo de UCInd física mais comum, com uma prevalência estimada de 1 a 5% na população geral.^{3,8,10,16} Está frequentemente associada à UCE e representa o subtipo de UCInd mais frequente em doentes com UCE.¹⁰

Define-se clinicamente pelo rápido surgimento de lesões maculopapulares lineares e pruriginosas, desencadeadas por fricção exercida sobre a pele (por exemplo ao arranhar a pele). Raramente se associa a angioedema.^{3,8,10,16} As lesões cutâneas desenvolvem-se tipicamente segundos a minutos após ser exercida fricção e tendem a desaparecer em 30 minutos a 2 horas.⁸

Estima-se que a doença tenha uma duração média de 6,5 anos até à sua atingida remissão espontânea. A maioria dos doentes tem manifestações contínuas e apenas 25% apresentam fases livres de sintomas.^{10,19}

4.1.2 Urticária ao frio

A urticária ao frio corresponde à segunda forma mais comum de UCInd física, representando um terço dos casos de UCInd física,⁴⁰ e tem uma incidência anual de 0,05%.^{8,10}

Caracteriza-se clinicamente pelo surgimento de lesões maculopapulares pruriginosas e/ou angioedema após contacto direto da pele com uma fonte de frio (ar, líquidos ou objetos sólidos).^{1,3,8,10} Geralmente, as manifestações cutâneas estão limitadas às áreas da superfície corporal que estiveram em contacto com o frio, surgem minutos após a exposição e persistem por cerca de uma hora. Em casos severos podem desenvolver-se sintomas sistémicos que incluem cefaleias, dispneia, hipotensão ou mesmo reações anafiláticas.^{8,10,19} Estima-se que cerca de 72% dos doentes com urticária ao frio desenvolvam pelo menos uma reação sistémica após contacto extenso com o frio.¹⁹ Estão descritos casos severos de angioedema dos lábios, língua e faringe após imersão em água fria, que culminaram na morte de alguns doentes.¹⁰

Na maioria dos casos a doença tem uma duração mais longa, entre 4,8 a 7,9 anos.⁸

Quanto à sua classificação, as urticárias ao frio subdividem-se em adquiridas e hereditárias. As formas adquiridas subdividem-se, por sua vez, em primárias (o subtipo

mais frequente e com natureza idiopática) e secundárias (forma rara, associada a doenças sistémicas como crioglobulinémias, infeções, vasculites ou fármacos).¹⁰

4.1.3 Urticária ao calor

A urticária ao calor representa um subtipo raro de UCInd que pode surgir associado a outros subtipos de UCInd (como o dermatografismo sintomático, urticária ao frio ou urticária solar) mas cuja associação à UCE não foi ainda descrita.^{1,3,8,41}

Caracteriza-se clinicamente pelo rápido surgimento de lesões maculopapulares após o contacto direto da pele com uma fonte de calor com temperaturas superiores à temperatura cutânea.^{1,3,8}

As lesões tendem a surgir poucos minutos após a exposição à fonte de calor e resolvem espontaneamente após 1 a 3 horas.¹⁹ Em cerca de metade dos doentes, associa-se a sintomas sistémicos como fraqueza, sibilos, cefaleias, rubor, náuseas, vômitos, diarreia, taquicardia, dispneia ou síncope.⁴¹

4.1.4 Urticária retardada à pressão

A urticária retardada à pressão surge em cerca de um terço dos doentes com UCE, mas raramente se apresenta como UCInd isolada.⁸ Pode também associar-se a outros subtipos de UCInd e de angioedema.⁸

Define-se clinicamente pelo surgimento retardado de angioedema eritematoso após a aplicação de pressão direta e sustentada sobre a pele.^{1,3,8,10} Pode envolver as mãos (por exemplo após carregar sacos de compras ou ao usar ferramentas como martelo e chave de fendas), os pés (após caminhar, correr ou usar sapatos apertados) ou os ombros (após carregar malas, mochilas ou objetos pesados).¹⁰ Geralmente as manifestações cutâneas tendem a surgir entre 4 a 6 horas após exposição ao estímulo e resolvem espontaneamente até às 72 horas.^{8,42}

Em oposição às restantes UCInd físicas, as manifestações cutâneas da urticária retardada à pressão estão frequentemente associadas a uma forte sensação de queimadura e dor, sintomas gripais, mal-estar geral e artralgias, o que agrava significativamente a qualidade de vida e a incapacidade física destes doentes. Estão também descritos casos de edema das vias respiratórias superiores após intubação endotraqueal e de edema do trato gastrointestinal após endoscopia digestiva alta.¹⁹

Quando coexiste com UCE ou com outros subtipos de angioedema, podem desenvolver-se manifestações cutâneas na ausência da aplicação de estímulos de

pressão. Para além disso, cerca de um terço dos doentes com UCE refere agravamento das lesões em locais da pele sujeitos a uma maior pressão (como por exemplo quando usam roupas justas ou debaixo do cinto, das alças do soutien e dos cintos de segurança), pelo que se torna fulcral distinguir se se trata de UCE e urticária retardada à pressão concomitantes ou de apenas de UCE agravada pela pressão (cujas lesões são de menor duração e mais superficiais do que na urticária retardada à pressão).^{8,10,43}

A remissão espontânea tende a ocorrer ao fim de 6 a 9 anos.⁸

4.1.5 Urticária solar

A urticária solar é um subtipo raro de UCInd física, que surge em cerca de 0,08% dos doentes com UCE e se associa frequentemente a outros subtipos de UCInd físicas.^{8,43}

Caracteriza-se pelo rápido desenvolvimento de lesões maculopapulares após exposição direta da pele à luz solar (radiação UV-A e UV-B e radiação visível).^{1,3,8,17} As lesões cutâneas são limitadas às áreas expostas à luz solar e tendem a surgir 5 a 10 minutos após a exposição.¹⁹ Quando uma parte significativa do corpo é exposta à luz solar, podem surgir manifestações sistémicas, tais como sibilos, síncope ou mesmo reações anafiláticas.⁴⁴

A doença tende a atingir remissão ao final de 3 a 6 anos.⁸

4.1.6 Angioedema vibratório

O angioedema vibratório corresponde a um subtipo raro de UCInd física que se define pelo surgimento de prurido e angioedema minutos após exposição a um estímulo vibratório.^{1,3,8,19}

4.2 UCInd não físicas

4.2.1 Urticária colinérgica

A urticária colinérgica representa o subtipo mais frequente de UCInd.⁸ Está frequentemente associada a predisposição atópica, especialmente em indivíduos com início precoce e com formas mais severas da doença.^{10,45}

Clinicamente é caracterizada pelo surgimento de lesões maculopapulares, eritema e prurido induzidos pelo aumento da temperatura corporal central (como por exemplo através da prática de exercício físico ou aquecimento passivo durante um banho quente).^{1,3,8,10} Tipicamente os doentes descrevem o desenvolvimento de eritema em toalha com pequenas lesões maculopapulares (com cerca de 1 a 3 mm¹⁷), por vezes confluentes, que surgem mais frequentemente a nível do tronco e dos membros (especialmente dos membros superiores¹⁷) e que têm uma curta duração (entre 15 a 60 minutos). As lesões cutâneas podem ocorrer em qualquer parte do corpo (exceto nas palmas das mãos, plantas dos pés e axilas) mas são mais frequentes tronco.⁴⁶ Para além disso, pode também surgir angioedema.^{8,10}

Geralmente atinge remissão espontânea ao final de 4 a 8 anos.⁸

4.2.2 Urticária aquagénica

A urticária aquagénica representa um subtipo raro de UCInd, mas que se encontra por vezes associada a alguns subtipos de UCInd física.⁸

Após contacto direto com água, independentemente da sua temperatura, rapidamente se desenvolvem pequenas lesões maculopapulares (com cerca de 1 a 2 mm de diâmetro). Estas tendem a predominar na metade superior do corpo e surgem cerca de 30 minutos após exposição à água.^{1,3,8,17} Apesar de raros, têm sido descritos sintomas sistémicos.⁴⁷

Na maioria dos doentes a urticária aquagénica surge na sua forma esporádica. Porém, estão descritas formas familiares.^{48,49}

4.2.3 Urticária de contacto

A urticária de contacto é um subtipo de UCInd cuja prevalência na população é bastante variável, dependendo do desencadeante subjacente.⁸

Representa uma das manifestações cutâneas da Síndrome da Urticária de Contacto, que pode não só associar-se ao desenvolvimento de urticária no local de contacto, mas também a sintomas sistémicos ou mesmo reações anafiláticas.⁸

Clinicamente a urticária de contacto é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões de urticária cerca de 30 minutos após o contacto direto da pele com determinadas substâncias químicas alergénicas ou não alergénicas.^{1,3,8}

Subdivide-se em urticária de contacto não imunológica, urticária de contacto imunológica e urticária de contacto indeterminada (se não for identificado um mecanismo fisiopatológico subjacente).^{8,50,51} Na urticária de contacto não imunológica (UCNI) as manifestações clínicas surgem logo após o primeiro contacto com o desencadeante e as lesões cutâneas são limitadas às áreas de pele em contacto direto com o estímulo. Os agentes mais frequentemente associados são plantas como a urtiga, animais como águas-vivas ou substâncias químicas como o aldeído cinâmico (presente na canela ou em perfumes) e conservantes como o ácido benzoico ou salicilatos. Por oposição, na urticária de contacto imunológica (UCI) as reações são mediadas por IgE, pelo que é necessária sensibilização prévia e a urticária pode atingir áreas do corpo que não estiveram diretamente expostas ao agente desencadeante e associar-se a sintomas sistémicos. Um dos agentes mais comumente associados a este subtipo é o latex, mas outras substâncias como plantas, produtos vegetais ou animais, medicamentos, cosméticos e outros produtos químicos estão também frequentemente associados.^{8,50,51}

A urticária de contacto em contexto ocupacional tem como agentes causais mais frequentes os materiais orgânicos (como alimentos e o latex)^{52,53} e alguns produtos químicos.⁵⁴

Tabela 1: Características das UCInd físicas

	Estímulo desencadeante	Epidemiologia	Testes de provocação	Determinação do limiar de resposta
Dermografismo sintomático	Fricção (por exemplo ao arranhar a pele). ^{3,8,10,16}	Subtipo de UCInd física mais comum (afetando 1 a 5% da população geral) e que mais se associa à UCE. ^{3,8,10,16}	Objeto rombo (espátula de madeira ou caneta esferográfica fechada), dermatógrafo calibrado ou FricTest®. ^{10,17,19}	Dermatógrafo ou FricTest®. ^{10,17,19}
Urticária ao frio	Frio (ar, líquidos ou objetos sólidos). ^{1,3,8,10}	Segunda forma mais comum de UCInd física (um terço dos casos). ⁴⁰	Cubo de gelo ou TempTest®. ^{10,55,56}	TempTest®. ⁵⁷
Urticária ao calor	Fonte de calor com temperaturas superiores à temperatura cutânea. ^{1,3,8}	Rara. Pode associar-se a outros subtipos de UCInd. ^{1,3,8,41}	Cilindros de metal ou de vidro preenchidos com água quente, banhos de água quente ou TempTest®. ^{17,19}	TempTest®. ¹⁹
Urticária retardada à pressão	Aplicação de pressão direta e sustentada sobre a pele. ^{1,3,8,10}	Surge em cerca de um terço dos doentes com UCE, mas raramente como UCInd isolada. Pode associar-se a outros subtipos de UCInd. ⁸	“Teste do saco de areia”, ^{10,17} dermatógrafo calibrado ou pressão com hastes de metal. ^{10,19,42}	Dermatógrafo ou pressão com hastes de metal. ¹⁹
Urticária solar	Exposição direta da pele à luz solar (radiação UV-A e UV-B, radiação visível ou radiação infravermelha). ^{1,3,8,17}	Rara. Surge em 0,08% dos doentes com UCE e associa-se frequentemente a outros subtipos de UCInd físicas. ^{8,43}	Simuladores solares com filtros ou monocromadores. ^{19,58}	Simuladores solares com filtros ou monocromadores. ^{19,58}
Angioedema vibratório	Vibração. ^{1,3,8,19}	Raro. ^{1,3,8,19}	Vórtex de laboratório. ^{17,19,58}	Não estão ainda desenvolvidos protocolos. ¹⁰

UCInd – urticária crónica indutível; UCE – urticária crónica espontânea; UV-A – ultravioleta A; UV-B – ultravioleta B.

Tabela 2: Características das UCInd não físicas

	Estímulo desencadeante	Epidemiologia	Testes de provocação	Determinação do limiar de resposta
Urticária colinérgica	Aumento da temperatura corporal central (prática de exercício físico ou aquecimento passivo durante um banho quente). ^{1,3,8,10}	Um dos subtipos mais frequentes de UCInd. ⁸	Prática de exercício físico ou aquecimento passivo (imersão em água quente). ¹⁷	Teste ergométrico controlado pela frequência cardíaca. ^{10,59}
Urticária aquagénica	Contacto direto com água. ^{1,3,8,17}	Rara, por vezes associada a alguns subtipos de UCInd física. ⁸	Compressa embebida em água ou soro fisiológico aquecidos. ^{8,17}	Não estão ainda desenvolvidos protocolos. ¹⁰
Urticária de contacto	Contacto direto com substâncias químicas alergénicas ou não alergénicas. ^{1,3,8}	Prevalência bastante variável, conforme o desencadeante subjacente. ⁸	Testes não invasivos: testes epicutâneos (ou <i>patch test</i>) abertos e fechados. Testes invasivos: testes cutâneos de picada (ou <i>prick test</i>), teste de escarificação (ou <i>scratch test</i>) e o <i>scratch chamber test</i> . ^{51,52,60}	Não estão ainda desenvolvidos protocolos. ¹⁰

UCInd – urticária crónica induzível.

5. Diagnóstico

A abordagem diagnóstica da UC tem como objetivo excluir diagnósticos diferenciais, avaliar a atividade, o impacto e o controlo da doença e identificar possíveis causas ou estímulos desencadeantes.²

De acordo com as mais recentes orientações internacionais, o diagnóstico da UC deve incluir a realização de uma história clínica completa (anamnese e exame objetivo) e os exames complementares de diagnóstico devem ser selecionados com base na história clínica.¹

Assim, depois de excluídos os diagnósticos diferenciais da UC, deve tentar distinguir-se entre os dois subtipos de UC: a UCE e a UCInd. Se houver uma história sugestiva de indução dos sintomas por um estímulo desencadeante, deve suspeitar-se de UCInd e para confirmação do diagnóstico devem ser realizados testes de provocação.^{7,8,10,17,19,58} Em doentes sem história clínica sugestiva de UCInd ou em doentes com história sugestiva de UCInd mas com resultados negativos nos testes de provocação, deve considerar-se o diagnóstico de UCE.²

Na UCE são requisitados alguns exames complementares de diagnóstico por rotina, que incluem um estudo analítico com hemograma completo e doseamento da velocidade de sedimentação e proteína C-reativa. Outros exames complementares que permitam um estudo mais exaustivo do doente são apenas realizados numa fase posterior e de acordo com a clínica do doente (como o estudo de doenças infecciosas, doenças alérgicas, doenças autoimunes, doenças tiroideias, autoanticorpos funcionais, testes cutâneos de soro autólogo, biópsia de pele, entre outros).^{1,2}

Em oposição à UCE, na abordagem das UCInd geralmente não são necessários exames complementares para além dos testes de provocação. Contudo, alguns casos podem necessitar de exames complementares de diagnóstico para estudo de possíveis fatores causais e de agravamento e para exclusão de diagnósticos diferenciais.²

5.1 História clínica

O diagnóstico da urticária é essencialmente clínico, pelo que a anamnese (figura 2) e o exame objetivo devem ser detalhados e completos.⁶

Anamnese	Duração dos sintomas;
	Características das lesões maculopapulares: forma, tamanho, frequência, duração e distribuição;
	Presença de angioedema;
	Associação de outros sintomas (artralgias, febre, dor abdominal, entre outros);
	Relação com fatores desencadeantes e/ou de agravamento (estímulos físicos, exercício físico, alimentos, stress, infeções);
	Variação diurna dos sintomas e relação com os fins-de-semana, ciclo menstrual, férias e viagens;
	Antecedentes pessoais (alergias, infeções, doenças autoimunes, doenças gastrointestinais);
	História social e ocupacional, bem como impacto nas atividades da vida diária;
	Medicação habitual (anti-inflamatórios não esteróides);
	Antecedentes familiares de urticária, angioedema ou atopia;
	Resultados de exames complementares e tratamentos prévios.

Figura 2: Anamnese dos doentes com urticária crónica. Adaptado de ^{1,2,11}.

É de salientar que a maioria dos doentes com UCInd, mas não todos, relatam uma história típica de rápido surgimento de lesões cutâneas com características urticariformes induzidas por um determinado estímulo, o que facilita o seu diagnóstico.^{7,11} Contudo, visto que muitos dos doentes com UCE não se apercebem que têm UCInd concomitante, durante a anamnese desses doentes deve sempre questionar-se se “consegue fazer as suas lesões de urticária aparecer?” e, se sim, “como?”.⁷

Quanto ao exame objetivo, este é essencial não só para a observação e caracterização de lesões cutâneas, mas também para averiguar a existência de sinais que remetam para doenças sistémicas.¹

5.2 Testes de provocação e determinação dos limiares de resposta ao estímulo

Todos doentes com história clínica sugestiva de UCInd devem realizar, se possível, testes de provocação para confirmação diagnóstica (figura 3).^{1,6-8,58} A utilização dos testes de provocação tem como objetivo confirmar os estímulos responsáveis pelo surgimento das lesões urticariformes e/ou angioedema, identificando o subtipo de UCInd presente.⁸

Nos testes de provocação, os estímulos desencadeantes relevantes são aplicados num ambiente controlado, de forma a tentar reproduzir as lesões.^{10,17} Está disponível uma grande variedade de testes de provocação, com protocolos estabelecidos (áreas cutâneas padronizadas, tempos de leitura e critérios para resposta positiva) e que devem ser realizados com equipamentos e documentação apropriados.⁸

Visto que os doentes podem apresentar mais do que um subtipo de UCInd^{61,62}, devem ser testados todos os estímulos desencadeantes passíveis de serem relevantes para o indivíduo (como por exemplo calor, frio, radiação, pressão, vibração, fricção e exercício físico).^{8,58}

Antes da realização dos testes é fundamental a interrupção prévia de fármacos usados no tratamento sintomático da urticária,⁸ pois estes podem influenciar os resultados. Os antihistamínicos devem ser interrompidos pelo menos 3 dias antes e os corticóides pelo menos 7 dias antes. Nos doentes que não tolerem a interrupção dos fármacos, estes devem ser mantidos e os resultados devem ser interpretados cuidadosamente.^{7,8} Existem áreas cutâneas recomendadas e padronizadas para a realização dos diferentes testes, de forma a que seja possível comparar resultados. Para além disso, é necessário que as áreas cutâneas a testar não tenham apresentado lesões de urticária nas últimas 24 horas, dado que pode verificar-se ausência de resposta durante um período de tempo refratário. Em doentes com diagnóstico ou suspeita de urticária colinérgica, os testes apenas devem ser realizados se o doente estiver assintomático há pelo menos 24h.⁸

A resposta aos testes de provocação é considerada positiva quando surgem lesões maculopapulares e/ou angioedema minutos após provocação. Porém, na urticária retardada à pressão são necessárias algumas horas para que surja resposta ao teste de provocação.⁸

Em doentes com resultado dos testes de provocação negativo mas com forte suspeita clínica de UCInd, deve colocar-se a possibilidade de se tratar de uma forma atípica de UCInd (figura 3). Assim, o passo seguinte assenta em realizar uma investigação detalhada do contexto específico em que o estímulo induz lesões cutâneas

de urticária, requisitar fotografias das lesões ao doente (fotodocumentação) e reavaliar a utilização de fármacos que interfiram com os resultados dos testes de provocação. Para além disso, os testes de provocação devem ser repetidos e podem ser modificados de acordo com informações fornecidas pelo próprio doente, de forma a reproduzir ao máximo as condições em a UCInd se manifesta na vida real: preferir áreas cutâneas que o doente reconheça como tendo sido afetados previamente mas não nos últimos 3 dias, alterar a intensidade e duração de exposição ao estímulo ou mesmo testar vários estímulos simultaneamente. Assim, se a resposta aos testes de provocação modificados for positiva, confirma-se o diagnóstico de UCInd atípica.^{7,8} Como exemplos temos a urticária colinérgica induzida pelo frio (induzida pela realização de exercício físico em ambientes frios) e a urticária ao frio localizada (apenas algumas áreas cutâneas do corpo desenvolvem lesões de urticária quando em contacto com fontes de frio).⁸

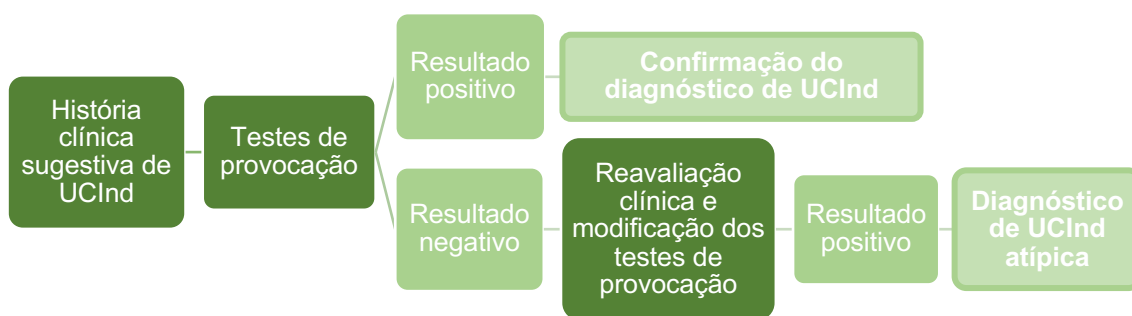


Figura 3: Abordagem diagnóstica da UCInd. UCInd – urticária crónica indutível. Adaptado de 2,3,5,6,50.

Em doentes com formas severas de UCInd, os testes de provocação podem induzir sintomas sistémicos como vertigens, tonturas, vómitos, diarreia, dispneia ou mesmo choque anafilático. Assim, torna-se necessário que os testes de provocação sejam realizados apenas por profissionais com experiência na abordagem emergente de reações alérgicas e em instalações com equipamentos para tal.^{8,17}

Após confirmação diagnóstica de UCInd, deve determinar-se o limiar de resposta ao estímulo, que se revela bastante útil na avaliação da atividade da doença, no aconselhamento dos doentes à evicção dos estímulos relevantes e na avaliação e monitorização da resposta ao tratamento.^{8,19}

Apesar de ao longo dos últimos anos terem sido desenvolvidos protocolos de testes de provocação e de determinação dos limiares de resposta ao estímulo desencadeante para alguns subtipos de UCInd, são necessários mais esforços para

padronizar e harmonizar esses protocolos e para que estes sejam elaborados para todos os subtipos de UCInd.⁸

5.2.1 Dermografismo sintomático

Na prática clínica, para realizar o teste de provocação deve exercer-se um movimento de fricção aplicando uma leve pressão sobre a pele da parte superior das costas ou da face anterior do antebraço com um objeto rombo (espátula de madeira ou caneta esferográfica fechada) ou com um instrumento apropriado (dermografómetro calibrado).^{10,17,19}

Existem dermografómetros calibrados disponíveis no mercado com escalas que reproduzem e permitem aplicar diferentes quantidades de pressão na pele. Um exemplo é o FricTest® (Moxie, Berlim, Alemanha), cujo dermografómetro tem a forma de um pente de plástico com quatro pontas de diferentes comprimentos (de 3 a 4,5 mm) e que exercem diferentes graus de pressão (entre 20 e 160 g/mm²) (figura 4). De forma a obter resposta, o dermografómetro é posicionado verticalmente para que as pontas entrem em contacto com a pele e exerçam movimento de fricção ao longo da largura da superfície anterior do antebraço num comprimento de 60 mm. A resposta considera-se positiva quando até 10 minutos após o estímulo ser aplicado, com uma pressão inferior a 36 g/mm², surge uma lesão maculopapular linear com mais de 3 mm associada a prurido. É fundamental que se averigue a presença ou não de prurido, visto que se a lesão cutânea não estiver associada a prurido é indicativo de dermografismo simples, um dos principais diagnósticos diferenciais do dermografismo sintomático.^{10,17,19}

Após a confirmação do diagnóstico de dermografismo sintomático, deve determinar-se o limiar de resposta ao estímulo. Para tal, aplicam-se diferentes níveis de pressão do dermografómetro (20, 36 e 60 g/mm²) na região superior das costas e observam-se os resultados 10 minutos após provocação.^{17,19}

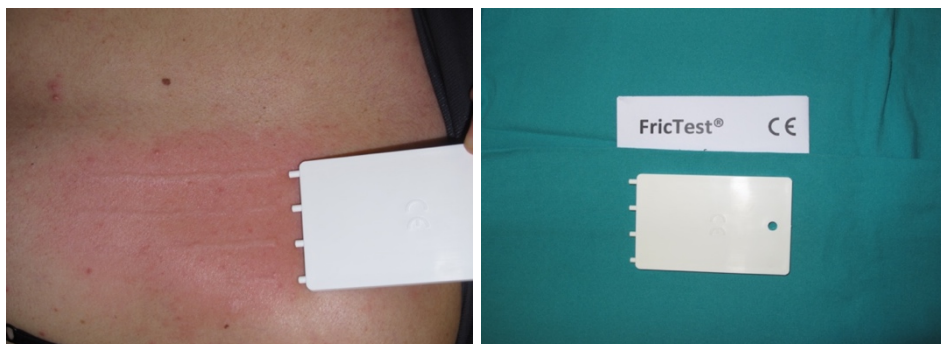


Figura 4: Aplicação de teste de provocação com resposta positiva: FricTest® em doente com dermografismo sintomático. Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

5.2.2 Urticária ao frio

O teste de provocação da urticária ao frio consiste na aplicação de um estímulo frio na superfície anterior do antebraço.¹⁰ Tradicionalmente eram utilizados cubos de gelo, compressas frias e banhos de água fria. No entanto, a aplicação de compressas frias e os banhos de água fria acarretam risco de desenvolvimento de reações sistémicas, pelo que geralmente não são utilizados na prática clínica.¹⁰

Assim, o teste de provocação é geralmente realizado com um cubo de gelo, que deve ser colocado dentro de um saco de plástico fino (para prevenir contacto da pele com água, que poderia resultar em falsos positivos em doentes com urticária aquagénica). Estão também disponíveis testes de exposição a temperaturas padronizadas, como é o exemplo do TempTest® (Courage & Khazaka, Colónia, Alemanha). A versão mais recente deste equipamento, TempTest® 4 (Moxie, Berlim, Alemanha), fornece um gradiente de temperatura de 4 a 44°C e possibilita uma exposição da pele a 12 temperaturas diferentes de uma forma padronizada e reproduzível, permitindo que sejam exequíveis testes de provocação de temperatura e a determinação dos limiares de reação (figura 5).^{55,56}

A provocação deve ser realizada na superfície anterior do antebraço durante cerca de 5 minutos, mas em alguns doentes tempos de provocação mais longos ou mais curtos podem revelar-se mais apropriados. Devem reavaliar-se os locais de provocação 10 minutos após o final do teste.^{10,19}

A resposta é considerada positiva se houver formação de uma lesão maculopapular palpável associada a prurido ou sensação de queimadura.^{10,19}

Após confirmação diagnóstica de urticária ao frio, deve ser identificado o limiar de tempo de estimulação e o limiar de temperatura.^{10,19} O limiar de tempo de estimulação, que corresponde ao menor intervalo de tempo de exposição ao frio suficiente para induzir uma reação positiva ao teste, é determinado através do decréscimo de um minuto de exposição ao frio de cada vez, podendo utilizar-se um cubo de gelo ou o TempTest®. O limiar de temperatura deve também ser determinado sempre que o TempTest® esteja disponível.⁵⁷

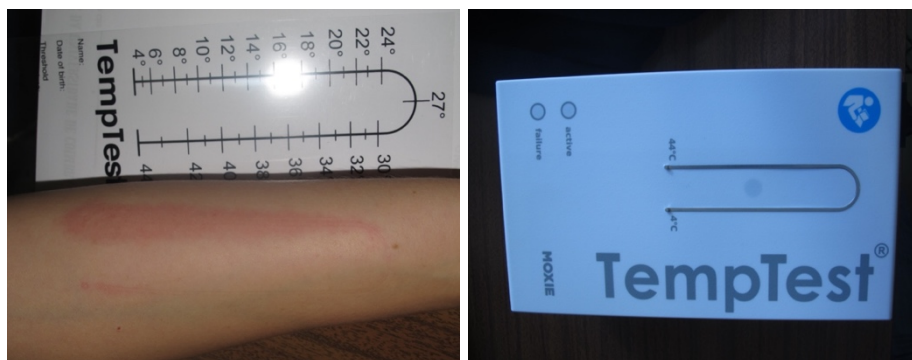


Figura 5: Aplicação de teste de provocação com resposta positiva: TempTest® em doente com urticária ao frio. Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

5.2.3 Urticária ao calor

Para os testes de provocação da urticária ao calor pode recorrer-se a cilindros de metal ou de vidro preenchidos com água quente, a banhos de água quente ou ao TempTest®. O estímulo de calor deve ser aplicado durante 5 minutos na face anterior do antebraço e a uma temperatura de 44°C.^{17,19} Porém, intervalos de tempo e temperaturas superiores podem ser necessários em alguns doentes.⁵⁸

A resposta é considerada positiva se 10 minutos após a provocação se desenvolver uma lesão maculopapular eritematosa e palpável, muitas vezes acompanhada por prurido ou sensação de queimadura.¹⁷

Em doentes com resposta positiva, o limiar de resposta ao calor deve ser determinado recorrendo ao TempTest®, de forma semelhante à urticária ao frio.¹⁹

5.2.4 Urticária retardada à pressão

O princípio do teste de provocação da urticária retardada à pressão assenta na aplicação de pressão sustentada na pele.⁵⁸

O método mais comum e mais simples é o “teste do saco de areia”, que consiste na aplicação de 7 kg de pesos suspensos por uma alça/tira com 3 cm de largura no ombro, coxa ou face anterior do antebraço durante 15 minutos. A área cutânea provocada deve ser reavaliada durante as 24 horas seguintes (pelo médico ou pelo doente) para verificar surgimento de lesões cutâneas eritematosas e/ou edema.^{10,17}

No entanto, este método não é tão reprodutível e fiável como a utilização de um dermatógrafómetro calibrado ou a aplicação de hastes de metal.^{10,19,42} O dermatógrafómetro calibrado e ajustado a 100g/mm² deve ser aplicado durante 70 segundos na parte superior das costas.⁸ As hastes de metal, que são estabilizadas por uma estrutura que pode ser baixada verticalmente, devem ser aplicadas durante 15 minutos sobre a área

cutânea da coxa, costas ou face anterior do antebraço. São comercializados diferentes tipos de hastes, com peso e calibres diferentes.^{10,19,42}

A resposta é considerada positiva quando surge uma lesão cutânea eritematosa e edemaciada palpável aproximadamente 6 horas após a provocação, podendo associar-se prurido ou sensação de queimadura.^{10,19,58}

Tanto o dermatógrafómetro como as hastes de metal são úteis para a determinação do limiar de pressão, utilizando-se pesos consecutivamente maiores, e do limiar de tempo de estimulação, recorrendo-se a intervalos de tempo consecutivamente maiores (de 20 segundos até 60 segundos).¹⁹

5.2.5 Urticária solar

Os testes de provocação da urticária solar requerem a exposição da pele a radiações com diferentes comprimentos de onda (UV-A, UV-B e luz visível), separadamente. Para tal, pode recorrer-se ao uso de simuladores solares com filtros (UV-A e UV-B) ou de monocromadores (UV-A, UV-B e luz visível). Os estímulos devem aplicados em áreas cutâneas que normalmente não estão expostas à luz solar, como por exemplo as nádegas.^{19,58}

A resposta é considerada positiva caso 5 a 10 minutos após a provocação se verifique a formação de lesões maculopapulares eritematosas e palpáveis, associadas a prurido ou sensação de queimadura.^{17,19}

Nos doentes com resposta positiva, deve determinar-se o limiar de resposta à radiação usando-se tempos de exposição consecutivamente maiores, bem como os comprimentos de onda responsáveis (UV-A, UV-B ou luz visível).^{17,19}

5.2.6 Angioedema vibratório

Para o teste de provocação do angioedema vibratório é utilizado um vórtex de laboratório a 780 a 1380 rotações por minuto durante um intervalo de tempo de 1 a 5 minutos. Geralmente a região cutânea a ser testada é o antebraço.^{17,19,58}

O resultado é considerado positivo caso haja desenvolvimento de angioedema 10 minutos após a estimulação.¹⁹ Para melhor definir a presença de angioedema, antes e após o teste de provocação devem ser realizadas medições da circunferência do punho, da região média do antebraço e do cotovelo.^{17,19,58}

Não estão ainda desenvolvidos os protocolos para determinação do limiar de resposta ao estímulo.¹⁰

5.2.7 Urticária colinérgica

Os testes de provocação da urticária colinérgica podem ser realizados através da prática de exercício físico ou de aquecimento passivo (imersão em água quente).¹⁷

O teste de provocação com exercício físico deve ser realizado de acordo com um protocolo estabelecido, deve ser moderado e apropriado para a idade e condição geral do doente, recorrendo-se por exemplo a uma bicicleta ergométrica.⁵⁹ Deve também ter-se em consideração que o uso de roupas quentes num ambiente quente facilita este teste de provocação.¹⁰ A provocação deve ser realizada até ao ponto em que o doente começar a transpirar, podendo ultrapassar 15 minutos.⁵⁸ Considera-se que a resposta ao teste de provocação foi positiva se 10 minutos após a realização do teste surgirem lesões cutâneas urticariformes (figura 6).¹⁰

Nos doentes com resposta positiva, deve realizar-se um teste de provocação com aquecimento passivo para que seja possível excluir anafilaxia induzida pelo exercício físico, o principal diagnóstico diferencial da urticária colinérgica. Este teste consiste num banho completo em água quente a 42°C durante 15 minutos, de forma a que a temperatura corporal central aumente mais do que 1°C, e deve ser realizado pelo menos 24h após a realização do teste de provocação com exercício físico.¹⁰

Foi recentemente desenvolvido um protocolo para avaliação do limiar de resposta que corresponde a um teste ergométrico controlado pela frequência cardíaca. Os doentes devem ser instruídos a pedalar numa bicicleta ergométrica a uma velocidade que permita um aumento de 3 batimentos por minuto, até ao máximo de 90 batimentos por minuto acima do inicial, durante cerca de 30 minutos. O limiar corresponde ao intervalo de tempo que demoram a surgir as primeiras lesões cutâneas.^{10,59}



Figura 6: Aplicação de teste de provocação de urticária colinérgica com resposta positiva. Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

5.2.8 Urticária aquagénica

O teste de provocação para confirmação de urticária aquagénica consiste na aplicação de uma compressa embebida em água ou soro fisiológico aquecidos a 35-37°C numa região da parte superior do corpo durante 20 a 30 minutos.^{8,17}

Não estão ainda desenvolvidos os protocolos para determinação do limiar de resposta ao estímulo.¹⁰

5.2.9 Urticária de contacto

Para a confirmação diagnóstica da urticária de contacto e identificação dos agentes envolvidos estão recomendados:

- Testes não invasivos, que incluem os testes epicutâneos (ou *patch test*) abertos e fechados;
- Testes invasivos, que incluem testes cutâneos de picada (ou *prick test*), teste de escarificação (ou *scratch test*) e o *scratch chamber test*.^{51,52,60}

Os testes de provocação devem ser utilizados de uma forma sequencial sobretudo nas formas com lesões generalizadas: inicialmente testes não invasivos e, se necessário, testes progressivamente mais invasivos.^{51,52,60}

Inicialmente deve recorrer-se aos testes epicutâneos abertos, que consistem na aplicação da substância suspeita, esfregando ligeiramente numa área de cerca de 3x3cm da face extensora do braço ou na região superior das costas (sendo preferível usar-se locais do corpo sugeridos pela história do doente).⁵¹ O resultado é considerado positivo quando surge edema ou eritema típico de urticária de contacto 15 a 20 minutos após aplicação do estímulo e com regressão em cerca de 45 a 60 minutos (exceto em alguns casos de UCI, que pode haver resposta retardada). No caso de o resultado ser negativo está indicada a aplicação dos testes em áreas cutâneas lesadas ou eczematosas.⁵¹ Pode também recorrer-se aos testes epicutâneos fechados, que utilizam câmaras de oclusão com o alergénio suspeito em pele sã ou em áreas lesadas. Estas devem ser aplicadas durante 15 minutos e os resultados devem ser verificados aos 20, 40 e 60 minutos.⁵²

Na urticária de contacto imunológica, pode recorrer-se aos testes cutâneos de picada (*prick test*) com alimentos frescos ou reagentes disponíveis no mercado. Estes testes baseiam-se na aplicação de uma pequena quantidade de alergénio (5-10 nL) na pele após uma pequena punção da pele com uma lanceta para permitir o acesso do alergénio aos mastócitos da derme. Devem avaliar-se os resultados após 15 a 20 minutos, verificando a presença de pápulas e a medindo o seu diâmetro.^{51,52} O

diagnóstico de UCI deve ser confirmado através determinação de IgE específica, se disponível.¹⁰

Alternativamente aos testes cutâneos de picada, pode recorrer-se a testes *prick by prick* (que consiste na punção prévia do alimento com a mesma lanceta que imediatamente depois punciona a pele do doente), ao teste de escarificação (ou *scratch test*) e ao *scratch chamber test*. Se o resultado destes testes for negativo, pode recorrer-se em última linha a testes intradérmicos.⁵¹

No entanto, não é necessário realizar testes de provocação quando o agente desencadeante da urticária de contacto é óbvio, como por exemplo urtigas ou águas-vivas.¹⁰

6. Diagnóstico diferencial

Um dos passos fundamentais na abordagem diagnóstica inicial da UC é a exclusão de diagnósticos diferenciais.²

Para além da urticária, outras doenças podem estar associadas ao surgimento de lesões urticariformes ou angioedema.²

Em doentes que apresentam apenas lesões urticariformes isoladas (sem angioedema associado), devem ser excluídos diagnósticos diferenciais como:

- **Vasculite urticariana:**

Na vasculite urticariana as lesões urticariformes são dolorosas, têm uma duração superior a 24 horas e evoluem para lesões hiperpigmentadas transitórias ou por vezes para púrpura, lesões vesico-bulhosas ou úlceras e crostas. A duração das lesões (superior a 24 horas) é uma das principais características que permite o diagnóstico diferencial com a UC.^{2,63}

- **Doenças autoinflamatórias:**

- Adquiridas: Síndrome de Schnitzler, Artrite Idiopática Juvenil com início sistémico e Doença de Still do Adulto.
- Hereditárias: Febre Familiar do Mediterrâneo e Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (Síndrome Autoinflamatória Familiar ao Frio, Síndrome de Muckle-Wells e Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular).^{2,3}

Dado que as doenças autoinflamatórias estão associadas a sintomas sistémicos (como febre recorrente e inexplicada, mal estar geral, dores ósseas ou artralguas), o seu diagnóstico diferencial pode ser afastado através da história clínica.^{2,8,64}

Por outro lado, em doentes com angioedema recorrente isolado (sem pápulas associadas), deve considerar-se a hipótese de angioedema não dependente da histamina e/ou mastócitos, mas predominantemente das cininas:

- **Angioedema** induzido por IECAs ou outros fármacos, nomeadamente os inibidores da dispeptidil dipeptidase usados no tratamento da Diabetes *mellitus*.

Para a exclusão deste diagnóstico é necessário ter em conta a medicação habitual do doente. O diagnóstico é confirmado através da remissão após 6 meses de interrupção do fármaco.^{2,8,64}

- **Angioedema** hereditário (AEH) do tipo 1 a 3 e o angioedema adquirido por défice de inibidor de C1.

É importante questionar os doentes sobre antecedentes familiares e a idade de início da sintomatologia e determinar os níveis e função de C4 e do inibidor de C1²

- **Angioedema idiopático:**Corresponde a um subtipo raro de angioedema, no qual os mecanismos fisiopatológicos permanecem desconhecidos.²

A duração típica dos sintomas também permite o diagnóstico diferencial entre os diferentes subtipos de UCInd e com a UCE. Na maioria das UCInd os sintomas têm uma duração inferior a uma hora, à exceção da urticária de pressão retardada que, tal como a UCE, tem uma duração superior a 2 horas mas inferior a 24 horas.¹¹

Dentro dos diferentes subtipos de UCInd, deve também ter-se em conta alguns diagnósticos diferenciais:

- **Dermografismo sintomático:**

O dermatografismo sintomático deve ser distinguido do dermatografismo simples, que afeta cerca de 5% dos jovens adultos normais⁴³. Enquanto no dermatografismo sintomático as lesões maculopapulares induzidas pela fricção se associam a prurido, no dermatografismo simples estas não se fazem acompanhar de prurido.^{8,10}

- **Urticária ao calor:**

A urticária ao calor deve ser distinguida da urticária colinérgica e urticária solar através da história clínica e dos testes de provocação.^{8,17,58}

- **Urticária colinérgica:**

O principal diagnóstico diferencial da urticária colinérgica é a anafilaxia induzida pelo exercício. As suas manifestações cutâneas iniciam-se geralmente por prurido distal (palmar, plantar, orelhas), seguido de rubor e erupção cutânea eritematosa urticariforme de maiores dimensões. Em contraste, a urticária colinérgica inicia-se geralmente por pequenas pápulas, que posteriormente podem confluir em pápulas maiores. Outro aspeto chave neste diagnóstico diferencial é o facto de o aquecimento passivo (por exemplo em banhos quentes) não induzir anafilaxia induzida por exercício, enquanto que na urticária colinérgica se revela um dos fatores desencadeantes. Isso justifica que após teste de provocação com exercício

físico com resposta positiva se recomende a realização de um teste de provocação com aquecimento passivo.^{7,8,10,65}

- **Urticária retardada à pressão:**

A urticária retardada à pressão deve ser distinguida do dermatografismo sintomático, cujas lesões cutâneas surgem imediatamente após exposição ao estímulo desencadeante.^{17,58}

- **Urticária aquagénica:**

Os diagnósticos diferenciais da urticária aquagénica incluem o prurido aquagénico (no qual o prurido induzido pelo contacto com água surge de forma isolada, sem lesões maculopapulares),⁷ a urticária ao frio, a urticária ao calor e a urticária colinérgica.^{8,17}

- **Urticária solar:**

Os diagnósticos diferenciais de urticária solar, para além da urticária ao calor, incluem a erupção polimorfa à luz e a protoporfiria eritropoiética. A erupção polimorfa à luz é caracterizada por reações inflamatórias não urticariformes induzidas pela luz e tem uma duração superior a 24 horas.⁷ A protoporfiria eritropoiética está associada a história familiar positiva, a um início de doença mais precoce e a lesões mais dolorosas do que pruriginosas.^{7,17}

7. Avaliações relatadas pelos doentes/*Patient reported outcomes* (PRO): avaliação da atividade, controlo e impacto da doença

A natureza episódica e imprevisível da UC (que faz com que muitas vezes os doentes não apresentem sinais e sintomas quando recorrem aos cuidados de saúde), aliada ao facto de alguns sintomas (como dor e prurido) serem subjetivos e apenas passíveis de serem relatados pelos doentes, faz com que as avaliações relatadas pelos doentes/*Patient Reported Outcomes* (PRO) assumam um papel fundamental na abordagem da UC.¹¹

Os PRO são questionários que reúnem todas as informações relevantes fornecidas diretamente pelo doente⁶⁶ e são fundamentais para avaliação da atividade UC, do seu controlo e do impacto na qualidade de vida (tabela 3).^{11,67} Visto que até ao momento não existem biomarcadores de UCInd nem de UCE que permitam predizer a sua atividade e prognóstico, os PRO são a melhor alternativa para a avaliação desses parâmetros.⁶⁶ Estes devem ser utilizados não apenas na abordagem inicial de todos os doentes com UC, mas também em todas as consultas de seguimento subsequentes, dado que assumem um papel fulcral na orientação e otimização do tratamento.^{1,2,6}

Tabela 3: PRO para avaliação da atividade e controlo da urticária e do impacto na qualidade de vida dos doentes.

Avaliação da atividade da doença

- UAS (*Urticaria Activity Score*)*
- AAS (*Angioedema Activity Score*)*

Avaliação do controlo da doença

- UCT (*Urticaria Control Test*)*
- ACT (*Angioedema Control Test*)

Avaliação do impacto na qualidade de vida

- CU-Q2oL (*Chronic urticaria quality of life questionnaire*)*
- AE-QoL (*Angioedema quality of life questionnaire*)*
- DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)*

*Estes questionários estão traduzidos e validados para Português.^{11,68} PRO – *Patient reported outcomes*. Adaptado de ^{2,7,69}.

Contudo, escalas e ferramentas de avaliação da atividade da doença e questionários acerca do impacto na qualidade de vida dos doentes não estão disponíveis para todos os subtipos de UCInd.¹⁰ Torna-se então necessário o seu futuro desenvolvimento, de forma a que a abordagem dos doentes com UCInd seja otimizada e que seja possível avaliar a eficácia e segurança de terapêuticas atuais e futuras.¹⁰

Para além disso, nenhum dos PRO desenvolvidos para urticária está recomendado para aplicação em crianças e adolescentes. Torna-se então necessário que o UAS7, CU-Q2oL, UCT, AAS e AE-QoL sejam validados para adolescentes e que ferramentas correspondentes para crianças mais novas sejam investigadas.⁷⁰ Outra questão problemática é a necessidade de disseminação global dos PRO na UC. São necessárias adaptações transculturais, traduções e validação de PRO para estudos internacionais e para comparação de resultados de doentes de diferentes áreas geográficas.⁷⁰

7.1 Avaliação da atividade das UCInd

Nas UCInd a avaliação da atividade pode ser dificultada pelo facto de os doentes evitarem ao máximo a exposição a estímulos desencadeantes, o que leva a que os sintomas e atividade da doença possam ser erradamente caracterizados como leves a moderados, quando na realidade a doença se encontra mal controlada.⁶⁶

Assim sendo, a avaliação da atividade da doença nas UCInd deve incluir não só a utilização de escalas de avaliação da atividade, mas também a determinação dos limiares de resposta ao estímulo (através dos testes de provocação).^{2,7,8,10,66,70}

Os limiares de resposta ao estímulo, muito sensíveis às alterações da atividade da doença, podem ser usados na monitorização e otimização da terapêutica, pelo que devem ser determinados antes e durante o tratamento.^{7,8,19,66} Revelam-se também muito úteis no aconselhamento à evicção do estímulo no dia-a-dia dos doentes.⁷

A *Urticaria Activity Score* (UAS) é uma escala de avaliação da atividade específica e amplamente usada para avaliação da atividade e resposta ao tratamento na UCE.^{1,2,6,69,71} Inclui a avaliação diária de 2 componentes: intensidade do prurido (com uma pontuação de 0 a 3, em que 0 pontos corresponde a ausência de prurido e 3 pontos correspondem a prurido severo) e número de lesões maculopapulares (com uma pontuação de 0 a 3, em que 0 pontos corresponde a ausência de pápulas e 3 pontos correspondem a mais de 50 pápulas). Da soma dos 2 componentes obtém-se a pontuação UAS (0 a 6 pontos) e calcula-se o índice de classificação semanal (UAS7), que corresponde ao somatório de 7 dias consecutivos (a pontuação varia entre 0 a 42

pontos).⁶ Atualmente considera-se que uma pontuação de 6 ou menos pontos corresponde a doença com atividade mínima, pontuações entre 7 e 15 pontos correspondem a doença com atividade ligeira, 16 a 27 pontos correspondem a doença com atividade moderada e 28 a 42 pontos correspondem a doença com atividade severa.⁷² Como ferramenta prospetiva, torna-se difícil a sua utilização durante o primeiro contacto com o doente. É também de realçar que a sua utilização depende do doente (que deve registar os sintomas diariamente até à consulta seguinte) e que não inclui o angioedema e a exposição a estímulos desencadeantes, pelo que o seu uso não está recomendado na UCInd.⁶⁹

Para os doentes com UCInd, apenas está desenvolvida e disponível uma escala de avaliação de atividade para a urticária colinérgica, a *Cholinergic Urticaria Activity Score* (CholUAS).^{7,10,66} A CholUAS corresponde a uma modificação da UAS, sendo abordadas questões acerca da intensidade das pápulas (e não sobre o seu número), do prurido e da exposição a fatores desencadeantes relevantes durante as últimas 24 horas.⁷³ Tal como na UAS7, devem ser somadas as pontuações obtidas em 7 dias consecutivos (CholUAS7).⁶⁶

Para a avaliação da atividade da doença em doentes com angioedema, deve utilizar-se a *Angioedema Activity Score* (AAS), que inclui 5 itens pontuados de 0 a 3: número de períodos de 8 horas com sintomatologia, severidade do desconforto físico, capacidade de realizar as atividades da vida diária, impacto cosmético e avaliação global da severidade.⁷⁴ A soma da pontuação total da AAS diária pode variar entre 0 e 15, a da AAS7 (7 dias consecutivos) pode variar entre 0 e 105 e a da AAS28 (28 dias consecutivos) pode variar entre 0 e 420.⁶⁹

7.2 Avaliação do controlo da UCInd

Para tentar responder às limitações da UAS, foi desenvolvido o *Urticaria Control Test* (UCT), validada para avaliar o nível de controlo de doença em todas as formas de UC (tanto na UCE como na UCInd), permitindo a sua utilização para orientação de decisões terapêuticas.^{2,75,76}

O UCT é um questionário retrospectivo (avalia as últimas 4 semanas) constituído apenas por 4 questões acerca do controlo dos sintomas e sinais de urticária (pápulas, angioedema e prurido), do seu impacto na qualidade de vida dos doentes, da eficácia terapêutica e do controlo geral da doença.^{1,21,76} A resposta a cada pergunta é avaliada numa pontuação de 0 a 4 e a pontuação total corresponde ao somatório dos pontos atribuídos em cada uma das 4 questões.¹¹

Através do UCT, podemos caracterizar a doença como “mal controlada” ou “bem controlada”. A pontuação mais baixa possível é de 0, que corresponde a doença não controlada, e a mais alta é de 16 pontos, que corresponde a controlo completo da doença. Enquanto uma pontuação de 12 ou mais pontos indica que a urticária está “bem controlada”, uma pontuação de 11 ou menos pontos sugere que a doença está “mal controlada”.^{2,76}

Trata-se de uma ferramenta acessível, simples e rápida de utilizar, o que a torna um instrumento ideal para aplicação de rotina.^{2,66} Está disponível e deve ser utilizada em todos os subtipos de UCInd^{7,51,52} e apresenta uma boa correlação com as escalas de atividade da doença (UAS7) e de impacto na qualidade de vida (CU-Q2oL).¹¹

Porém, a informação obtida com o UCT não é muito detalhada, pelo que caso seja necessário definir exatamente quais os sinais e sintomas presentes e quais áreas da qualidade de vida que estão mais afetadas, o UCT não é uma ferramenta adequada.⁶⁶

7.3 Avaliação do impacto das UCInd na qualidade de vida

A UC está associada a um impacto substancial na vida dos doentes, familiares e amigos, bem como para os sistemas de saúde e para a sociedade.^{2,68} Associa-se frequentemente a um prejuízo nos diferentes aspetos da qualidade de vida dos doentes, que pode ser igual ou bastante mais significativo do que noutras doenças dermatológicas crónicas (como o a psoríase e a dermatite atópica)⁷⁷ e comparável ao da doença arterial coronária e da asma grave.⁷⁸

A UC pode ser responsável por alterações nos padrões de sono e sonolência diurna, diminuição da concentração, alteração da perceção da autoimagem, isolamento social, problemas psicológicos (que incluem ansiedade e depressão), diminuição do rendimento escolar ou profissional e alterações nas atividades da vida diária dos doentes.^{1,9,21,68} O prurido associa-se a um desconforto variável e as lesões de urticária e/ou angioedema, dependendo do seu número e localização, podem prejudicar a aparência física e a vida social do indivíduo.⁷⁸ Segundo o perfil de saúde de Nottingham, o angioedema e o prurido são os sintomas que mais incomodam os doentes.²¹

As UCInd também afetam de forma significativa a qualidade de vida dos doentes, estando associadas a importantes implicações ocupacionais e profissionais.⁸ A impossibilidade de evitar determinados estímulos desencadeantes no quotidiano é um dos fatores que mais contribui para a diminuição da qualidade de vida destes doentes.¹⁶

O grau em que a qualidade de vida é afetada varia de acordo com a etiologia e severidade da urticária. Doentes com urticária retardada à pressão têm um impacto mais significativo na qualidade de vida do que em outras formas de urticária.⁷⁸ Também a urticária colinérgica interfere de uma forma significativa com a vida dos doentes, especialmente em relação ao exercício físico, banho e atividade sexual.²¹

A natureza espontânea e a imprevisibilidade da UC fazem com que a sua abordagem seja um desafio para médicos e doentes, podendo associar-se a elevados custos diretos (medicação, utilização recorrente dos serviços de saúde) e indiretos (absentismo e menor desempenho escolar ou profissional). Torna-se então fulcral o seu diagnóstico e tratamento corretos e o mais precoces possível, bem como a referenciação atempada para centros diferenciados. Estas medidas permitem também a minimização do impacto na qualidade de vida dos doentes e das repercussões no âmbito pessoal, familiar, social e económico.^{1,3,6,12}

Para avaliação do impacto das UC na vida dos doentes deve recorrer-se a questionários de qualidade de vida, como o *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL), traduzido e validado para a população portuguesa^{68, 1,21,67}. Este questionário é constituído por perguntas que abrangem os sintomas e sinais de urticária e o impacto no desempenho das atividades da vida diária, na qualidade do sono e na perceção externa.¹

Porém, não existem questionários desenvolvidos específicos para a maioria das UCInd¹⁸, estando apenas disponível um questionário de qualidade de vida para a urticária colinérgica (*Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire*, ChoIU-QoL).⁷⁹ Segundo Maurer *et al*, estão em desenvolvimento questionários de qualidade de vida para o dermatografismo sintomático, para a urticária ao frio e para a urticária colinérgica.¹⁰ Assim, nos doentes com subtipos de UCInd para os quais ainda não estão desenvolvidos questionários de qualidade de vida específicos, pode avaliar-se o impacto na qualidade de vida apenas através de um questionário de qualidade de vida genérico e amplamente utilizado na dermatologia, o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).^{8,18}

Em doentes com angioedema torna-se útil a utilização do *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL), composto por 17 itens que incluem funcionalidade, fadiga ou humor, medos ou vergonha, entre outros.⁸⁰ As pontuações da AE-QoL variam de 0 a 85, correspondendo as pontuações mais elevadas a um maior prejuízo da qualidade de vida relacionado com a doença.⁶⁹

8. Tratamento

Todas as estratégias de tratamento atuais da UC, bem como as que estão em desenvolvimento, visam o controlo e a prevenção de sinais e sintomas, mas não a cura da doença.^{43,81}

A maioria das UCInd apresenta um curso crónico, mas geralmente atinge remissão após alguns anos.⁸ Porém, a remissão da UC deve-se à resolução espontânea da doença e não aos efeitos modificadores de doença ou curativos do tratamento.^{43,81} Assim, o seu tratamento tem como objetivo o controlo e prevenção dos sinais e sintomas até à remissão espontânea.^{7,8,10,21}

A abordagem terapêutica das UCInd, tal como da UC em geral, inclui a identificação e eliminação das causas subjacentes, a evicção dos fatores desencadeantes, a indução de tolerância e o tratamento farmacológico.^{2,7,8,10,21}

Descobertas recentes e futuras sobre a fisiopatologia da UC podem possibilitar o desenvolvimento de novos conceitos de tratamento, incluindo abordagens curativas e não apenas sintomáticas, pelo que a cura da UC deve permanecer o objetivo de longo prazo no desenvolvimento de novos tratamentos.^{43,81}

8.1 Identificação e eliminação das causas subjacentes e evicção de fatores desencadeantes

Para que seja possível identificar e eliminar as causas subjacentes da UC, é necessário que esteja estabelecido um diagnóstico exato.² Porém na maioria dos casos a identificação da causa subjacente torna-se um desafio difícil, visto que, por exemplo, as infeções podem tanto ser consideradas causa como fator de agravamento ou podem mesmo não estar relacionadas com a doença.²

Como a UCInd corresponde a um tipo de UC cujos sinais e sintomas são induzidos por um determinado estímulo desencadeante, torna-se fundamental que todos os doentes com UCInd sejam educados acerca da importância de evitar os estímulos desencadeantes relevantes e aconselhados sobre estratégias para tal.^{7,8,10} As estratégias de evicção dos estímulos desencadeantes dos diferentes subtipos de UCInd incluem:

- Dermografismo sintomático:
Prevenção da irritação mecânica sobre a pele, devendo preferir-se roupas leves e não irritantes, evitar utilizar toalhas de uma forma vigorosa após o banho e hidratar a pele com emolientes.^{19,61}

- Urticária ao frio e ao calor:
Evicção de contato prolongado da pele com objetos frios ou quentes e de exposição a temperaturas ambiente abaixo ou acima da sua temperatura limite, conforme se trate de urticária ao frio ou ao calor, respetivamente.¹⁰
- Urticária retardada à pressão:
Evicção de aplicação de pressão estática, recorrendo ao uso de calçado macio e roupas largas.⁸ Para além disso, torna-se importante explicar ao doente que a pressão aplicada depende do peso e da área da superfície de contacto, pelo que quando o peso não pode ser reduzido, a área de contato deve ser maximizada.⁸
- Urticária colinérgica:
Identificação e aconselhamento sobre a prevenção de ações desencadeantes conhecidas como tomar banho em água quente, realizar exercício físico extenuante em ambientes quentes, entre outros.⁶¹
- Urticária solar:
Evicção da exposição solar, utilização de vestuário protetor e aplicação de protetores solares de espectro adequado ao espectro solar desencadeante.⁸
- Urticária aquagénica:
Aconselhar a utilização de cremes de barreira antes da exposição à água.^{8,82}

Porém, a evicção completa dos estímulos desencadeantes relevantes é particularmente difícil,² porque, para além de haverem casos com limiares de resposta ao estímulo muito baixos (que podem levar erradamente ao diagnóstico de UCE), o comportamento de evicção interfere consideravelmente com as atividades da vida diária.^{2,43}

8.2 Indução de tolerância

A indução de tolerância consiste na exposição progressiva, controlada e a longo prazo ao estímulo desencadeante,⁸³ e pode revelar-se útil em alguns subtipos de UCInD como a urticária ao frio, a urticária colinérgica e a urticária solar.^{2,7,8}

Visto que se trata de um método com efeitos temporários (apenas alguns dias), após indução de tolerância torna-se necessária a manutenção diária da exposição ao estímulo numa intensidade correspondente ao limiar de resposta.²

No entanto, tanto a indução como a manutenção de tolerância são muitas vezes mal toleradas e pouco aceites pelos doentes (visto que, por exemplo, na urticária ao frio são necessários banhos frios diários para manter a tolerância).²

8.3 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico assume um papel fundamental na abordagem terapêutica dos doentes com UC e tem como objetivo o controlo sintomático.^{2,6,84,85} Envolve uma abordagem gradual e sequencial (figura 7),⁸⁵ pelo que a quantidade e a classe de fármacos utilizados podem variar consoante a atividade da doença ao longo do seu curso.²

O alvo do tratamento sintomático das UC são os mastócitos, seja através do bloqueio da ação dos mediadores inflamatórios (através do uso de antihistamínicos H1 ou de antagonistas dos recetores de leucotrienos) ou da inibição da ativação dos mastócitos (como por exemplo através do omalizumab ou da ciclosporina).^{2,7,8,29,86,87}

Dado que nos últimos anos foram escassos os estudos realizados sobre o tratamento farmacológico da maioria das UCInd, a sua abordagem baseia-se nos princípios propostos para a UCE (figura 7) e na experiência dos médicos especialistas.^{6,21} Os antihistamínicos H1 de 2ª geração não sedativos (anti-H1ns) são recomendados como tratamento de 1ª linha.¹⁹ Porém, grande parte dos doentes necessitam de recorrer a doses mais elevadas (até quatro vezes superiores às doses aprovadas) para a controlo dos seus sintomas, o que representa a 2ª linha de tratamento.^{17,19} Em doentes sem resposta favorável ao tratamento de 2ª linha, pode associar-se os anti-H1ns a fármacos como o omalizumab ou a ciclosporina A, que correspondem à 3ª e 4ª linhas terapêuticas respetivamente.¹⁷ Deve ter-se em atenção que enquanto os tratamentos de 1ª e 2ª linhas podem ser realizados no âmbito dos cuidados de saúde primários, as terapêuticas de 3ª e 4ª linhas devem ser realizadas sob a orientação e supervisão de um médico especialista.²

Outras alternativas terapêuticas para os diferentes subtipos de UCInd têm vindo a ser investigadas. Porém em alguns subtipos de UCInd, como a urticária ao calor e o angioedema vibratório, as opções terapêuticas são ainda bastante limitadas e pouco estudadas.^{8,19}

A avaliação da resposta ao tratamento é feita através da medição dos limiares de resposta e através de PRO supramencionados.^{7,21}

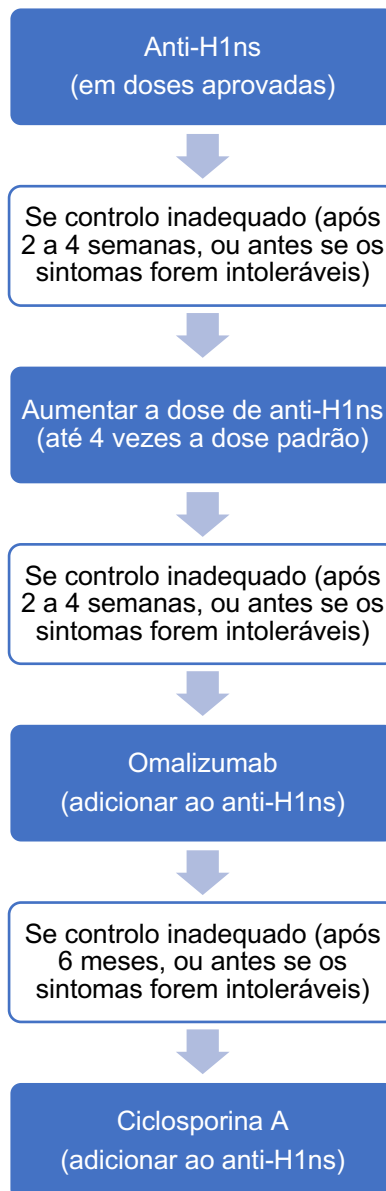


Figura 7: Algoritmo de tratamento sintomático da urticária crónica.

Anti-H1ns - antihistamínicos H1 não sedativos. Adaptado de ².

8.3.1 Antihistamínicos H1

O interesse da utilização de antihistamínicos H1 na urticária advém do facto de grande parte dos sintomas de urticária estarem associados às ações da histamina libertada pelos mastócitos nos recetores H1 das células endoteliais (que leva à vasodilatação e edema dérmico) e dos nervos sensoriais (responsáveis pelo prurido e eritema).²

Os antihistamínicos H1 de 1ª geração, mais antigos, deixaram de estar recomendados visto que estão associados a efeitos anticolinérgicos e sedativos, bem

como a interações com o álcool e fármacos que atuam no SNC (como analgésicos, hipnóticos, sedativos e fármacos que alteram o humor).^{2,21}

Os antihistamínicos de 2ª geração (anti-H1ns), devido à sua elevada seletividade para os recetores H1 periféricos, não têm efeitos sedativos nem anticolinérgicos e são geralmente bem tolerados.^{2,21,88} Assim, os anti-H1ns em doses aprovadas representam a 1ª linha do tratamento sintomático da urticária (figura 7).^{1,2}

Vários estudos sugerem que cerca de metade dos doentes com urticária não respondem adequadamente ao tratamento com anti-H1ns nas doses aprovadas e que o aumento das doses dos anti-H1ns é preferível em relação à utilização de combinações de diferentes anti-H1ns em doses aprovadas.^{2,21} Provou-se também que o aumento das doses da maioria destes fármacos permite aumentar a eficácia sem prejudicar o perfil de segurança.⁸⁹ Assim, o aumento da dose dos anti-H1ns em doses até quatro vezes superiores às doses aprovadas representa o tratamento de 2ª linha da urticária (figura 7) e está indicado em doentes cuja resposta ao tratamento de 1ª linha seja inadequada após 2 a 4 semanas de tratamento (ou mesmo antes, caso exista intolerância aos sintomas).²

Apesar de serem poucos os ensaios clínicos que comparam a eficácia relativa e a segurança dos diferentes anti-H1ns entre si,^{2,89} existem relatos de diferenças interindividuais na resposta e tolerância aos anti-H1ns.⁶ Assim, as *guidelines* europeias sugerem que cada doente possa experimentar mais do que um anti-H1ns antes de se passar à terapêutica de 3ª linha.⁶ Porém não está descrito o número de anti-H1ns que podem ser experimentados em cada doente.⁶

A eficácia dos anti-histamínicos, em doses padrão e superiores, também não foi investigada na maioria das UCInd.¹⁰ Contudo, foram desenvolvidos alguns estudos que comprovaram um aumento da eficácia com a utilização de doses superiores às doses padrão de bilastina e desloratidina no tratamento da urticária ao frio.^{90,91}

8.3.2 Omalizumab

Cerca de um terço dos doentes com UC persistem sintomáticos após o aumento da dose dos anti-H1ns.^{1,21} Assim, nos doentes sem resposta adequada ao tratamento de 2ª linha durante 2 a 4 semanas (ou mesmo antes, caso exista intolerância aos sintomas) torna-se necessário recorrer à combinação de um anti-H1ns com o omalizumab (figura 7).^{2,21}

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que atua nas IgE presentes na circulação, na redução dos recetores de IgE do mastócitos e na

estabilização dos próprios mastócitos.²² Demonstrou elevada eficácia e segurança no tratamento da UCE⁹²⁻⁹⁶ e UCInd^{29,97} (inclusive na urticária colinérgica,⁹⁸ urticária ao frio,^{86,99} urticária solar,¹⁰⁰ urticária ao calor,¹⁰¹ dermatografismo sintomático^{102,103} e urticária retardada à pressão¹⁰⁴).^{2,3}

Na UC, está recomendada a utilização em doses entre 150 e 300 mg, que são administradas a cada 4 semanas por via subcutânea.² Porém, tanto as doses aprovadas como a duração do tratamento variam consoante os diferentes países.² Estudos revelaram que a administração de omalizumab resultou numa redução significativa da sintomatologia de urticária em 66% dos doentes (sendo que 44% ficaram assintomáticos), num aumento significativo do número de dias sem angioedema, bem como numa melhoria significativa da qualidade de vida.^{94,95} Para além disso, foram publicados artigos relativos à prática clínica (inclusive em Portugal) que apoiam a elevada eficácia deste fármaco.¹⁰⁵

Contudo, apesar da sua rapidez de ação, eficácia e elevado perfil de segurança, a sua utilização está associada a um elevado custo.^{1,2}

8.3.3 Ciclosporina A

A ciclosporina A é um inibidor da calcineurina que tem uma ação moderada e direta sobre a libertação de mediadores proinamatórios pelos mastócitos, pelo que pode ser utilizada *off-label* na urticária.^{2,106}

A combinação de um anti-H1ns com a ciclosporina A no tratamento da urticária demonstrou eficácia em vários estudos,¹⁰⁷ pelo que representa a 4ª linha do tratamento (figura 7).² Está apenas recomendada em doentes com urticária grave refratária a qualquer dose de anti-H1ns em combinação com o omalizumab durante 6 meses (ou antes, se os sintomas forem intoleráveis),² visto que apresenta frequentes efeitos adversos (sintomas gastrointestinais, parestesias, risco aumentado de infeções, hipertensão e nefrotoxicidade)³¹ e algumas interações farmacológicas³.

Apesar de não estarem definidos alguns parâmetros posológicos importantes (como a dose ótima, a duração do tratamento e a forma de suspensão), geralmente são utilizadas doses entre 3 a 5 mg/kg/dia durante um período de 3 a 6 meses.³ Este esquema terapêutico permite o controlo sintomático em cerca de metade dos doentes,³ sobretudo em casos com valores muito baixos de IgE.¹⁰⁸

Graças aos efeitos secundários associados, torna-se fundamental que antes de iniciar o tratamento e durante a sua utilização seja monitorizada regularmente a pressão arterial e mensalmente a função renal, a função hepática e o perfil lipídico.^{1,3}

Para além disso, tal como o omalizumab, a ciclosporina A está associada a um elevado custo.²

8.3.4 Outras terapêuticas

Os antagonistas dos recetores de leucotrienos, como o montelucaste e o zafirlucaste, são fármacos que podem ser utilizados em combinação com anti-H1ns na UC em doentes sem resposta aos anti-H1ns e que apresentam um perfil de segurança aceitável e um baixo custo.^{30,109} Apesar de serem parcos e difíceis de comparar os estudos realizados, o nível de evidência para a sua eficácia na urticária é baixo, mas melhor para o montelucaste (numa dose de 10 mg/dia¹).²

Os corticóides sistémicos estão recomendados pelas *guidelines* europeias para o tratamento de exacerbações de urticária crónica e da urticária aguda, com o intuito de controlar a doença em períodos de agudização.^{2,3} Ainda que sejam escassos os estudos sobre a eficácia destes fármacos, num estudo retrospectivo observou-se que em cerca de metade dos doentes ocorreu uma redução da exacerbação da doença e uma posterior redução da atividade da doença após um curso curto (no máximo de 10 dias) de prednisolona oral (0,3 a 0,5 mg/kg).¹¹⁰ Porém, a utilização de corticoides sistémicos a longo prazo está associado a efeitos colaterais (como diabetes, dislipidémia, hipertensão e osteoporose), pelo que apenas está recomendada a utilização de corticóides orais durante curtos períodos de tempo na menor dose possível.^{2,3}

Conclusão

A urticária crónica é uma patologia cutânea frequente e com um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, familiares e amigos, bem como para os sistemas de saúde e para a sociedade.

Dados epidemiológicos recentes relativos à UC, e em especial das UCInd, são parcos, pelo que se tornam necessárias futuras investigações para completar as lacunas epidemiológicas existentes.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à UC são complexos e ainda não estão totalmente compreendidos. Apesar de ser consensual que tanto na UCE como na UCInd o principal mecanismo fisiopatológico assenta na desgranulação de mastócitos e basófilos com conseqüente libertação de mediadores inflamatórios, pouco se sabe acerca da contribuição dos estímulos desencadeantes da UCInd para a ativação dessas células.

A natureza espontânea e imprevisível da UC faz com que a sua abordagem represente um desafio para os médicos, pelo que se torna fulcral o seu diagnóstico e tratamento corretos e o mais precoces possível, bem como a referenciação atempada para centros diferenciados.

A abordagem diagnóstica das UCInd assenta na história clínica e na realização de testes de provocação. A história clínica deve procurar excluir possíveis diagnósticos diferenciais e fazer a distinção entre os dois subtipos de UC. Depois de estabelecido o diagnóstico de UCInd devem ser determinados os limiares de resposta ao estímulo, que se revelam úteis na avaliação da atividade da doença, no aconselhamento dos doentes à evicção dos estímulos e na avaliação e monitorização da resposta ao tratamento. Apesar de nos últimos anos terem sido desenvolvidos protocolos de testes de provocação e de determinação dos limiares de resposta para alguns subtipos de UCInd, são necessários mais estudos e investigações para a elaboração de protocolos para todos os subtipos de UCInd e que permitam a padronização e integração dos protocolos existentes.

Visto que até ao momento não existem biomarcadores de UC que permitam prever a sua atividade e controlo, os PRO representam uma alternativa para a avaliação desses parâmetros. Porém, escalas e ferramentas de avaliação da atividade da doença e questionários acerca do impacto na qualidade de vida dos doentes não estão disponíveis para todos os subtipos de UCInd, pelo que se torna necessário o seu futuro desenvolvimento. Além disso, nenhum dos PRO desenvolvidos para urticária está recomendado para aplicação em crianças e adolescentes, pelo que é imperativa a sua validação em adolescentes e a elaboração de novas ferramentas para crianças mais

novas. São também necessárias adaptações transculturais e traduções dos PRO, de forma a permitir a sua disseminação global.

Até ao momento, o tratamento da UC tem como objetivo o controlo e prevenção dos sinais e sintomas até que seja alcançada a remissão espontânea da doença.

Dado que nos últimos anos foram escassos os estudos realizados sobre o tratamento farmacológico da maioria das UCInd, a sua abordagem baseia-se nos princípios propostos para a UC. Assim, a abordagem terapêutica da UCInd inclui a identificação e eliminação das causas subjacentes, a evicção dos fatores desencadeantes, a indução de tolerância e o tratamento farmacológico.

Futuras investigações acerca da fisiopatologia da UC, e em particular da UCInd, poderão possibilitar o desenvolvimento de novos conceitos de tratamento (incluindo abordagens curativas e não apenas sintomáticas), pelo que a cura da UC deverá permanecer o objetivo de longo prazo no desenvolvimento de novos tratamentos.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Margarida Gonçalo, pela sua atenção, disponibilidade e ajuda prestada para a realização deste artigo.

Agradeço aos meus pais, irmão e irmã pelo apoio incondicional, tranquilidade, carinho e motivação constantes.

Ao meu namorado, por estar sempre presente e por me transmitir serenidade e confiança.

Aos meus amigos e amigas agradeço pela amizade, momentos partilhados e por me acompanharem e apoiarem ao longo da minha vida pessoal e académica.

Referências

1. Costa AC, Pinto PL, Apetato M, Andrade P, Guilherme A, Gouveia MP, et al. Doente com urticária crónica: diagnosticar e tratar melhor. *Postgrad Med*. 2016;45:47–54.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul 1;73(7):1393–414.
3. Costa AC, Campina S, Andrade P, Filipe P, Guilherme A, Gonçalo M. Urticária Crónica - Do Diagnóstico ao Tratamento. *J Port Soc Dermatology Venereol*. 2016 Dec 26;74(4):315–25.
4. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. Vol. 9, *Current Allergy and Asthma Reports*. NIH Public Access; 2009. p. 286–90.
5. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Vol. 66, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy; 2011. p. 317–30.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(7):868–87.
7. Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;(January):1–3.
8. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(6):780–802.
9. Costa C, Gonçalo M, Andrade P, Azevedo F, Barbosa MP, Bastos PM, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da urticária crónica espontânea: Recomendações em Portugal. *Acta Med Port*. 2016;29(11):1–2.
10. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. Vol. 6, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 1119–30.

11. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015 Jun 1;29(S3):38–44.
12. DeLong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: A cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008 Jan;144(1):35–9.
13. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Portugal: Baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *Acta Med Port*. 2019;32(2):133–40.
14. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020 Feb 1;75(2):423–32.
15. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015 Jan 1;127(6):565–70.
16. Silpa-Archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: Prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011 Oct;25(10):1194–9.
17. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. Vol. 17, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 1–9.
18. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E, Maurer M. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015 Jun 1;29(S3):3–11.
19. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):281–7.
20. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Apr 1;5(2):464–70.
21. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015 Jun 1;29(S3):16–32.
22. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential

- pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. Vol. 135, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2015. p. 337-342.e2.
23. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. Ige mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4).
 24. Lakin E, Church MK, Maurer M, Schmetzer O. On the lipophilic nature of autoreactive IgE in chronic spontaneous urticaria. *Theranostics*. 2019;9(3):829–36.
 25. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep 1;142(3):876–82.
 26. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Vol. 54, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2018. p. 88–101.
 27. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Vol. 39, *Clinical and Experimental Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 777–87.
 28. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. Vol. 15, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central Ltd.; 2019.
 29. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb 1;141(2):638–49.
 30. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019 Apr 1;13(1):27–37.
 31. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. Vol. 97, *Acta Dermato-Venereologica*. Medical Journals/Acta D-V; 2017. p. 149–58.
 32. Altrichter S, Peter H-J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE Mediated Autoallergy against Thyroid Peroxidase – A Novel Pathomechanism of Chronic Spontaneous Urticaria? Soyer HP, editor. *PLoS One*. 2011 Apr 12;6(4):e14794.
 33. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune

- chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 1;139(6):1772-1781.e1.
34. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Vol. 282, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 232–47.
 35. Chronic urticaria: Pathophysiology and etiology, or the what and why | Request PDF.
 36. Axelrod S, Davis-Lorton M. Urticaria and Angioedema. *Mt Sinai J Med A J Transl Pers Med*. 2011 Sep 1;78(5):784–802.
 37. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: A retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med*. 2015 May 1;277(5):585–93.
 38. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(5):602–16.
 39. Batista M, Alves F, Gonçalo M. The Different Faces of Angioedema: Classification, Diagnosis and Management. *J Port Soc Dermatology Venereol*. 2019 Jul 12;77(2):119–27.
 40. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: Clinical picture and update on diagnosis and treatment. Vol. 32, *Clinical and Experimental Dermatology*. *Clin Exp Dermatol*; 2007. p. 241–5.
 41. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. Vol. 175, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 473–8.
 42. F L, AK B. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2).
 43. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier HCT, Maurer M. Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria. Vol. 34, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Elsevier; 2014. p. 73–88.
 44. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. Vol. 59, *Journal of the American Academy of Dermatology*. *J Am Acad Dermatol*; 2008. p. 909–20.
 45. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic

- urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016 Dec 1;30(12):2060–5.
46. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Vol. 28, *Clinical Autonomic Research*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2018. p. 103–13.
 47. Baptist AP, Baldwin JL. Aquagenic urticaria with extracutaneous manifestations. *Allergy Asthma Proc.* 2005 May;26(3):217–20.
 48. Seize MBDMP, Ianhez M, De Souza PK, Rotta O, Cestari SDCP. Urticária aquagênica familiar: Relato de dois casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 2009 Sep;84(5):530–3.
 49. Pitarch G, Torrijos A, Martínez-Menchón T, Sánchez-Carazo JL, Fortea JM. Familial Aquagenic Urticaria and Bernard-Soulier Syndrome. *Dermatology.* 2006 Nov;212(1):96–7.
 50. Wang CY, Maibach HI. Immunologic contact urticaria - The human touch. Vol. 32, *Cutaneous and Ocular Toxicology. Cutan Ocul Toxicol*; 2013. p. 154–60.
 51. Giménez-Arnau A. Contact urticaria and the environment. *Rev Environ Health.* 2014 Aug 1;29(3):207–15.
 52. Wakelin SH. Contact urticaria. Vol. 26, *Clinical and Experimental Dermatology. Clin Exp Dermatol*; 2001. p. 132–6.
 53. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Occupational contact urticaria caused by food – a systematic clinical review. Vol. 75, *Contact Dermatitis. Blackwell Publishing Ltd*; 2016. p. 195–204.
 54. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis - “A never ending story.” Vol. 20, *European Journal of Dermatology. Eur J Dermatol*; 2010. p. 552–62.
 55. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015 Oct 1;29(10):2043–5.
 56. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria [1]. Vol. 114, *Journal of Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol*;

2004. p. 1224–5.
57. Młynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):198–200.
 58. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Vol. 64, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy; 2009. p. 1715–21.
 59. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 2014;75(2):88–93.
 60. Bourrain JL. Occupational contact urticaria. Vol. 30, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press; 2006. p. 39–46.
 61. Dice JP. Physical urticaria. Vol. 24, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Immunol Allergy Clin North Am; 2004. p. 225–46.
 62. Torchia D, Francalanci S, Bellandi S, Fabbri P. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J*. 2008;84(987).
 63. Marzano A V., Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. Vol. 150, *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica; 2015. p. 41–50.
 64. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;68(6):816–9.
 65. Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015;14(1):61–3.
 66. Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical Measures of Chronic Urticaria. Vol. 37, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 35–49.
 67. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: A GA2LEN taskforce position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;66(7):840–4.

68. Ferreira PL, Gonçalo M, Ferreira JA, Costa AC, Todo-Bom A, Abreu CL, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Dec 30;17(1).
69. Moestrup K, Ghazanfar MN, Thomsen SF. Patient-reported outcomes (PROs) in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2017 Dec 1;56(12):1342–8.
70. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. Vol. 181, *International Archives of Allergy and Immunology*. S. Karger AG; 2020. p. 321–33.
71. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan 1;73(1):251–5.
72. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. Vol. 15, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 220–6.
73. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov 1;138(5):1483-1485.e9.
74. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;68(9):1185–92.
75. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec 1;140(6):1710-1713.e11.
76. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5).
77. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: A patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;64(4):581–8.
78. Dias GAC, Pires GV, do Valle SOR, Dortas Júnior SD, Levy S, França AT, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016 Nov 1;91(6):754–9.

79. Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy*. 2018 Apr 1;48(4):433–44.
80. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;67(10):1289–98.
81. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. Vol. 124, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2020. p. 2–12.
82. Bayle P, Gadroy A, Messer L, Bazex J. Localized aquagenic urticaria: efficacy of a barrier cream. *Contact Dermatitis*. 2003 Sep 1;49(3):160–1.
83. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125–47.
84. 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. Vol. 68, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy; 2013. p. 27–36.
85. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-1277.e66.
86. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep 1;140(3):864-867.e5.
87. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 1;141(5):1726–34.
88. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. Vol. 79, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2018. p. 617–33.
89. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: An abridged Cochrane Systematic Review [Internet]. Vol. 73, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2015. p. 710-716.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253363/>

90. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jul;68(7):921–8.
91. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Mar;123(3):672–9.
92. 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(3).
93. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202-209.e5.
94. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):924–35.
95. 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(1):101–9.
96. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jun 1;137(6):1742-1750.e4.
97. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-Immunoglobulin E Treatment of Patients with Recalcitrant Physical Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011 Jan;154(2):177–80.
98. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb 1;63(2):247–9.
99. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jun;117(6):1415–8.
100. Güzembey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008 Nov;63(11):1563–5.

101. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(7):931–2.
102. Krause K, Ardelean E, Keßler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2010 Nov 1;65(11):1494–5.
103. Maurer M, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermatographism—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Sep 1;140(3):870-873.e5.
104. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: A case report. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;65(1):138–9.
105. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015 Mar 1;43(2):168–73.
106. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol.* 2007 Feb;150(4):509–18.
107. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Mar 1;6(2):586–99.
108. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. Vol. 180, *British Journal of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 199–200.
109. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: A systematic review. Vol. 10, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* BioMed Central Ltd.; 2014.
110. Asero R, Tedesch A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: A retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):386–90.