

Urticária Crônica Espontânea: abordagem clínico-laboratorial e manejo terapêutico

Raquel Leão Orfali^I, Celina Wakisaka Maruta^{II}

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: Urticária crônica caracteriza-se pela presença de urticas e/ou angioedema, com tempo de evolução superior a 6 semanas. Classifica-se em urticária crônica espontânea (UCE), com causas conhecidas ou não conhecidas e urticária crônica induzida (UCI). **Objetivo:** Esta revisão de UCE visa abordar os aspectos clínico-laboratoriais e indicações terapêuticas, de acordo com as diretrizes brasileira e internacional. **Métodos:** para esta revisão de UCE foi realizada pesquisa nas bases de dados PubMed, Embase, Google Acadêmico e Web of Science. **Resultados:** Foram incluídos artigos em inglês publicados entre 2018 e 2024, de acordo com sua relevância. **Discussão:** A patogênese da UCE engloba mecanismos imunológicos do tipo I e IIb. O diagnóstico da afecção é clínico, podendo ser realizados exames laboratoriais complementares, incluindo hemograma, VHS, D-dímero, PCR, anticorpos anti-peroxidase tireoidiana e IgE total. O diagnóstico diferencial da UCE apresenta diversas condições clínicas com morfologia semelhante à UCE. O tratamento indicado da UCE envolve medidas como suspensão de eventuais fatores desencadeantes e abordagem farmacológica, com utilização de anti-histamínicos não-sedantes, omalizumabe e uso eventual de ciclosporina. **Conclusões:** O impacto da UCE para os pacientes e para o sistema de saúde é de extrema relevância e avanços nas pesquisas permitirão um tratamento individualizado, com melhores perspectivas em relação à terapêutica e qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE (TERMOS DECS): Urticária Crônica, Urticária crônica espontânea, Urticária Crônica Induzida

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Urticária, urticária crônica, angioedema, tratamento, patogenia

INTRODUÇÃO

Urticária caracteriza-se por elevações eritematosas e edematosas da pele (urticas) ou mucosa, pruriginosas, transitórias e fugazes, com duração individual das lesões de 30 minutos até

24 horas. Angioedema ocorre como edema local e transitório de pele ou mucosa, mais profundamente na derme e tecido celular subcutâneo, na maior parte das vezes com dor ou queimação, ao invés de prurido e duração de até 72 horas. As urticas e angioedema podem ocorrer isoladamente ou concomitantemente.¹

^IMédica Assistente, Divisão de Clínica Dermatológica, HCFMUSP; Doutora, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2807-1404>

^IProfessora-doutora, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-0541-5526>

Contribuição dos autores: Orfali RL: revisão da literatura, escrita – revisão e edição, escrita do manuscrito original; Maruta CW: revisão da literatura, escrita – revisão e edição, escrita do manuscrito original. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final enviada para publicação

Editor responsável pela seção: José Antônio Sanches. Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:
Profa. Dra. Raquel Leão Orfali.

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 3o. andar ICHC, Sala 3016, Cerqueira Cesar, São Paulo-SP-Brasil. CEP- 05403-002.
Tel: (11) 2532-6830 — E-mail: E-mail: raquelleao@hotmail.com

Fonte de fomento:nenhum Conflito de interesse: nenhum

Entrada: 26 de abril de 2024 Última modificação: 13 de maio de 2024 Aceite: 24 de maio de 2024

As urticárias classificam-se em agudas (tempo de duração inferior a 6 semanas) e crônicas (tempo de duração superior a 6 semanas).² As urticárias crônicas subdividem-se em urticária crônica espontânea (UCE) e urticária crônica induzida (UCI) (**Tabela 1**).²

A urticária crônica espontânea caracteriza-se pelo aparecimento de urticar e/ou angioedema por mais de 6 semanas, com causas conhecidas ou desconhecidas.^{2,3}

As urticárias induzidas são classificadas em: dermatografismo sintomático, urticária ao frio, urticária de pressão tardia, urticária solar, urticária ao calor, angioedema vibratório, urticária colinérgica, urticária de contato e urticária aquagênica.⁴

A prevalência das urticárias é de 8-10% ao longo da vida. A prevalência de urticária crônica espontânea (UCE) em 1 ano é 0,8%. 66-93% das urticárias crônicas são CSU, 4-33% são físicas e 1-7% urticária colinérgica. Quanto à apresentação clínica, 33-67% de todas UCE apresentam urticar e angioedema, 29-65% urticar e 1-13% angioedema.^{5,6}

Não se observam diferenças nas urticárias em relação a raça ou grupo étnico. Em relação ao sexo, urticária é duas vezes mais frequente nas mulheres. Este aumento de frequência ocorre na UCE e nos outros tipos de urticária. O pico de idade de UCE ocorre entre 20 e 40 anos. Nas crianças, observa-se um pico de ocorrência entre 0 a 9 anos, nas urticárias espontâneas aguda, alérgica e colinérgica.¹

A urticária crônica pode apresentar sinais e sintomas diários ou de forma intermitente/recorrente. A urticária crônica pode recorrer após meses ou anos de remissão completa.⁷

DISCUSSÃO

Estratégia de revisão

Para a elaboração deste artigo, os autores realizaram uma revisão nas bases de dados PubMed, Embase, Google Acadêmico e Web of Science. Foram incluídos artigos em inglês publicados entre 2018 e 2024, conforme relevância.

Tabela 1. Classificação das urticárias crônicas⁴

Subtipos de urticária crônica	
Urticária crônica espontânea (UCE) Urticar e/ou angioedema por 6 semanas por causas conhecidas ou desconhecidas	Urticária induzida (UCI)
	Dermatografismo sintomático
	Urticária ao frio
	Urticária de pressão tardia
	Urticária solar
	Urticária ao calor
	Angioedema vibratório
	Urticária colinérgica
	Urticária de contato
	Urticária aquagênica

Patogênese da UCE

A patogênese da UCE é complexa e envolve vários mecanismos.⁸⁻¹⁰ Resumidamente, devemos considerar dois mecanismos principais:

1. Ativação de mastócitos por IgG anti-IgE ou IgG anti-FcεRI: Ambos os anticorpos IgG resultam na ligação cruzada do receptor FcεRI iniciando assim a ativação celular (autoimunidade tipo IIb). A via clássica do complemento pode ser ativada, principalmente pelas subclasses IgG1 e IgG3, produzindo C5a, que aumenta ainda mais a ativação dos mastócitos, que culminam com a liberação de histamina.
2. Autoimunidade dependente da própria IgE, partindo-se do pressuposto de que a IgE do paciente reage com um autoalérgeno na pele (autoimunidade tipo I).¹¹

Várias células, citocinas e quimiocinas são liberadas (histamina, leucotrieno e citocinas, células endoteliais ativadas), incluindo células Th2, eosinófilos, basófilos e neutrófilos, formando um infiltrado celular na derme superior, gerando um ciclo de ativação de mastócitos.¹²

A ativação da cascata de coagulação e fibrinólise na UCE: a ativação dos fatores de coagulação e fibrinolíticos, como o fator VIIa, o fator Xa e a plasmina podem clivar diretamente o C5 em anafilatoxina C5a, que ativa os mastócitos e basófilos da pele por meio do receptor C5a, resultando em níveis elevados de D-dímero, produtos de degradação do fibrinogênio e protrombina 1 + 2, marcadores estes correlacionados com a gravidade da UCE.¹²

Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico da UCE é o passo crucial para a criação de estratégias de manejo, acompanhamento e tratamento a longo prazo. No geral, o diagnóstico é facilmente realizado, baseando-se na história e nos sinais clínicos e sintomas, com presença de urticar pruriginosas, angioedema, ou ambos, por um período maior que 6 semanas.^{11,13} O paciente pode auxiliar com documentação fotográfica, para o caso de ausência de lesões no dia da consulta.

A UCE é uma doença heterogênea, com curso variável, recalcitrante e muitas vezes com várias comorbidades associadas. Nestes casos, alguns parâmetros devem sempre ser considerados nas consultas iniciais: 1) confirmar o diagnóstico e descartar diagnósticos diferenciais; 2) procurar causas básicas; 3) identificar condições relevantes que modificam a atividade da doença; 4) identificar comorbidades associadas; 5) determinar consequências dos sinais e sintomas da UCE; 6) determinar componentes preditores do curso da doença e/ou resposta ao tratamento; 7) monitorar o curso da doença, atividade, impacto na qualidade de vida e controle.^{12,13}

Exames de rotina geralmente solicitados, incluem hemograma, VHS, D-dímero, PCR, anticorpos anti-peroxidase tireoidiana e IgE total. Caso haja necessidade de exclusão de outros diagnósticos ou causas associadas, podem ser necessárias as seguintes medidas adicionais: orientação para evitar fatores desencadeantes suspeitos (por exemplo, medicamentos); realizar testes diagnósticos para: doenças infecciosas (p.ex., *Helicobacter pylori*, parasitoses intestinais);¹⁴ dosagem de autoanticorpos funcionais; hormônios tireoidianos e autoanticorpos; testes cutâneos e/ou teste de eliminação de alérgenos, p. ex., dieta de eliminação; avaliação da possibilidade de UCI concomitante; exclusão de doenças sistêmicas graves (p.ex., triptase); biópsia de pele lesional, para exclusão de diagnósticos diferenciais (p.ex. urticária vasculite).^{4,7}

Diagnóstico diferencial

Para os casos em que os pacientes apresentem sintomas e manifestações atípicas ou sinais e sintomas adicionais além de urticas pruriginosas ou angioedema, e que não respondem aos tratamentos convencionais da UCE, alguns diagnósticos diferenciais devem ser excluídos.¹³ Os principais diagnósticos diferenciais com base na presença de urticas, angioedema ou ambos, são: urticária vasculite; síndrome de Schnitzler; angioedema mediado por bradicinina; anafilaxia induzida por exercício; síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS - erupção cutânea urticariforme, com ataques recorrentes de febre, artralgia ou artrite, inflamação ocular, fadiga e dores de cabeça), doença de Still de início na idade adulta, urticária crônica induzida, síndrome de Muckle-Wells, síndrome de Schnitzler (erupção cutânea urticariforme recorrente e gamopatia monoclonal, episódios de febre, dores ósseas e musculares, artralgia ou artrite e linfadenomegalia), angioedema induzido por inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), angioedema hereditário, angioedema adquirido, síndrome de Gleich (angioedema episódico com eosinofilia), síndrome de Wells (dermatite granulomatosa com eosinofilia/celulite eosinofílica), penfigoide bolhoso (fase pré-bolhosa ou urticariforme), mastocitose cutânea maculopapular (urticária pigmentosa) e mastocitose sistêmica indolente com envolvimento da pele; síndrome de ativação de mastócitos (MCAS).^{4,13}

Em pacientes com urticas recorrentes, com duração maior que 24 horas, de resolução lenta, e acompanhadas de outros sintomas como dor musculoesquelética ou febre, devemos sempre considerar urticária vasculite ou urticária autoinflamatória. Nestes casos, o exame histopatológico de lesão cutânea para avaliar acometimento vascular ou infiltrado neutrofílico pode ser necessário, além de exames laboratoriais complementares, como imunofluorescência direta, PCR, VHS e hemograma completo.^{4,13}

Comorbidades associadas

Dentre as comorbidades associadas, devemos investigar, nos casos de UCE, a associação com tireoidite de Hashimoto, transtornos mentais (depressão, ansiedade) e UCI.¹³

Avaliação de atividade de urticária e angioedema na UCE e tratamento

Os objetivos no tratamento da urticária crônica englobam medidas, se possível, para eliminação de causas e fatores desencadeantes, para diminuição de atividade de doença e tratamento farmacológico.

A diretriz internacional adotada pela EAACI/GALEN/EuroGuiDerm/APAAACI, publicada em 2022 e o Consenso Brasileiro de Manejo Diagnóstico e Terapêutico da Urticária Crônica Espontânea do Adulto da Sociedade Brasileira de Dermatologia apresentam como metas terapêuticas a melhora dos indicadores clínicos e de qualidade de vida nos pacientes com UCE. Apresenta relevância a diminuição dos escores de atividade de urticária/angioedema e melhora dos índices de qualidade de vida.^{4,7} Dessa forma, são descritos escores de atividade de urticária (UAS7) e de angioedema (AAS7). O UAS7 é realizado pelo paciente, com avaliação diária do número de urticas e prurido, por 7 dias consecutivos. O AAS7 avalia, durante um período de 24 horas, o tempo de duração, desconforto, interferência nas atividades, interferência na aparência e gravidade geral do angioedema, com soma total de 7 dias consecutivos, podendo também ser realizado com 28 dias consecutivos (**Tabela 2**).

O teste de controle de urticária (UCT) e o teste de controle de angioedema (AECT) realizam a avaliação pelo paciente das últimas 4 semanas (**Tabelas 3 e 4**).

Como medidas gerais no tratamento de UCE indicam-se:

1. Evitar uso de fatores desencadeantes inespecíficos como uso de anti-inflamatórios não-hormonais, que podem desencadear ou agravar UCE pré-existente. Outras medidas como diminuição de stress, dietas de restrição alimentar, redução de autoanticorpos funcionais, tratamento de infecções ou parasitoses ainda não apresentam estudos consistentes para indicar sua aplicabilidade.
2. Os tratamentos farmacológicos da UCE indicados são apresentados no algoritmo da diretriz internacional⁴ e do consenso brasileiro de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia,⁷ conforme a necessidade individual de cada paciente: uso de anti-histamínico H1 não-sedante em dose-padrão (bilastina, cetirizina, levocetirizina, ebastina, loratadina, desloratadina e fexofenadina). Se não houver melhora com anti-histamínico H1 não-sedante em dose-padrão, indica-se o aumento de 2 a 4 vezes a dose de anti-histamínico H1 não-sedante: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina e levocetirizina foram testados

Tabela 2. Escores de atividade urticária (UAS) e angioedema (AAS)

Escore de atividade urticária (UAS)		
Escore (24 horas)	Urticas (24 horas)	Prurido (24 horas)
0	Negativo	Negativo
1	< 20 lesões	Leve
2	20-50 lesões	Moderado
3	> 50 lesões	Intenso
UAS7 = 0: sem prurido ou lesões por 7 dias UAS7 = 1-6: bem controlada UAS7 = 7-15: leve UAS7 = 16-27: moderada UAS7 = 28-42: grave		
UAS7 (7 dias): escore diário (0-6) x 7 dias = 0-42		
Escore de atividade de angioedema (AAS)		
-	Duração > 24 horas?	Não/sim
0-3	Qual horário de aparecimento?	0-8 horas (1); 8-16 horas (1); 16-24 horas (1)
0-3	Qual o grau de desconforto? (dor, queimação, prurido)	Sem desconforto (0), desconforto leve (1), moderado (2), intenso (3)
0-3	Manteve atividades diárias?	Não (0), levemente (1), moderadamente (2), intensamente (3)
0-3	Qual o grau de desconforto com a aparência física?	Não (0), leve (1), moderado (2), intenso (3)
0-3	Como classifica a gravidade do episódio?	Insignificante (0), leve (1), moderado (2), grave (3)
AAS7 (7 dias): escore diário (0-15) x 7 dias = 0-105 AAS (28 dias): escore diário (0-15) x 28 dias = 0-420		

Tabela 3. Teste de controle de urticária (UCT)

1. Quanto você sofreu com sintomas físicos de urticária (coceira, empolgação e/ou inchaço) nas últimas 4 semanas? Bastante (0), muito (1), mais ou menos (2), pouco (3) ou nada (4)
2. Quanto a sua qualidade de vida foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas? Bastante (0), muito (1), mais ou menos (2), pouco (3) ou nada (4)
3. Com que frequência o seu tratamento da urticária não foi suficiente para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas? Muito frequente (0), frequente (1), algumas vezes (2), raramente (3), nunca (4)
4. De uma forma geral, quanto você conseguiu ter sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas? Nada (0), pouco (1), mais ou menos (2), bem (3), totalmente (4)

Escore total de 0-16: 0 = pior controle; 16 = melhor controle; UCT = 12-16: bem controlada.

Tabela 4. Teste de controle de angioedema (AECT)

1. Quantas vezes você teve angioedema nas últimas 4 semanas? Muito frequente (0), frequente (1), algumas vezes (2), raramente (3) ou nunca (4)
2. Quanto a sua qualidade de vida foi afetada negativamente por causa do angioedema nas últimas 4 semanas? Bastante (0), muito (1), mais ou menos (2), pouco (3) ou nada (4)
3. Quanto a imprevisibilidade do seu angioedema o(a) atrapalhou nas últimas 4 semanas? Bastante (0), muito (1), mais ou menos (2), pouco (3) ou nada (4)
4. De uma forma geral, quanto você conseguiu ter seu angioedema sob controle nas últimas 4 semanas? Nada (0), pouco (1), mais ou menos (2), bem (3), totalmente (4)

Escore total de 0-16: 0 = pior controle; 16 = melhor controle; AECT = 10-16: bem controlado

com aumento até 4 vezes a dose-padrão. Deve-se orientar o paciente que este aumento da dose-padrão é *off-label*. A seguir, não havendo resposta terapêutica com estas medidas, é indicado, após 2 a 4 semanas, a associação dos anti-histamínicos com omalizumabe. Se não houver resposta

com a associação de omalizumabe após 6 meses, suspender omalizumabe e associar ao anti-histamínico não-sedante o uso de ciclosporina, sendo esta medicação *off-label* no tratamento de UCE. Nas exacerbações muito intensas de UCE, considerar uso de prednisona 20-50mg/dia por 7-10 dias.

Novos tratamentos estão em estudo para o tratamento da UCE, de acordo com os mecanismos patogênicos indicados: dupilumabe (anti-IL-4/13R), UB221 (anti-CD23/IgE), remibrutinibe (inibidor BTK), rilzabrutinibe (inibidor BTK), mepolizumabe (anti-IL-5), benralizumabe (anti-IL-5), tezepelumabe (anti-TLSP), lirenlimabe (anti-Si-glec8) e barzolvolimabe (anti-KIT).¹⁵

CONCLUSÃO

O impacto da UCE para os pacientes e para o sistema de saúde é de extrema relevância. Nesta revisão de

UCE foram abordadas, de forma prática e sucinta, os aspectos clínicos, avaliação laboratorial e indicações terapêuticas, de acordo com as diretrizes brasileira e internacional. O avanço nas pesquisas da fisiopatologia da UCE poderá contribuir para indicar as características feno-endotípicas da doença, que são a base da identificação e validação de biomarcadores, em conjunto com o desenvolvimento de novas terapias-alvo específicas. Desta forma, o avanço nas pesquisas permitirá um tratamento individualizado, com melhores perspectivas em relação à terapêutica e qualidade de vida dos pacientes com UCE.

REFERÊNCIAS

1. Hide M TS, Hiragun T. Urticaria and Angioedema. 9th ed. Kang S AM, Bruckner AL, ENk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. New York: McGrawHill Education; 2019. p. 3951.
2. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:117-133. PMID: 34247278. https://doi.org/10.1007/164_2021_506.
3. Folci M, Ramponi G, Brunetta E. A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments Through Pathogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1326:111-137. PMID: 33385176. https://doi.org/10.1007/5584_2020_612.
4. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766. PMID: 34536239. <https://doi.org/10.1111/all.15090>.
5. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432. PMID: 31494963. <https://doi.org/10.1111/all.14037>.
6. Barzilai A, Baum A, Ben-Shoshan M, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Adult and Pediatric Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *J Clin Med*. 2023;12(23):7482. PMID: 38068533; <https://doi.org/10.3390/jcm12237482>.
7. Criado PR, Maruta CW, Alchorne AOA, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):56-66. PMID: 31166404; <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940209>.
8. Kaplan A, Lebowitz M, Giménez-Arnau AM, et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78(2):389-401. PMID: 36448493. <https://doi.org/10.1111/all.15603>.
9. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):184-190. PMID: 29669665. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4121>.
10. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-2436. PMID: 31228881. <https://doi.org/10.1111/all.13949>.
11. Kaplan AP. Diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020;75(7):1830-1832. PMID: 32073151. <https://doi.org/10.1111/all.14192>.
12. Kaplan AP, Ferrer M. Algorithms in allergy: Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2024. Epub ahead of print. PMID: 38558416. <https://doi.org/10.1111/all.16113>.
13. Metz M, Altrichter S, Buttgerit T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274-2283. PMID: 33857657. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.049>.
14. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308-22. PMID: 26648083. <https://doi.org/10.1111/all.12818>.
15. Yosipovitch G, Biazus Soares G, Mahmoud O. Current and Emerging Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(8):1647-1660. PMID: 37386330; <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00972-6>.