

URTICÁRIA CRÓNICA: NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Paulo Filipe

Professor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa/

Professor of Dermatology and Venereology of Lisbon University, Lisbon, Portugal

RESUMO – A urticária crónica é uma doença cutânea com um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes, possuindo uma prevalência entre os 7,8 e os 22,3% e apresentando uma maior incidência em mulheres entre os 20 e os 40 anos. Entre os fatores que impactam a qualidade de vida encontram-se o desconforto induzido pelo prurido, a ansiedade causada pelo seu carácter recidivante e a incapacidade provocada pelos surtos imprevisíveis. Sendo uma doença em que os mastócitos são as células efetoras, as mais recentes normas de orientação clínica conjuntas da Secção de Dermatologia Secção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Rede Europeia Global de Alergia e Asma – fundada pela União Europeia (GA2LEN), Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Organização Mundial de Alergia (WAO) para a urticária, recomendam que a abordagem terapêutica a esta doença deve assentar no tratamento sintomático, desaconselhando-se programas de rastreio morosos e dispendiosos. A primeira linha de tratamento recomendada são os anti-histamínicos H1 não sedativos (AHH1ns) em dose aprovada, sendo de seguida recomendada a utilização de omalizumab, ciclosporina A ou montelucaste como terapêutica adjuvante para os doentes que não respondam à terapêutica com AHH1ns em doses elevadas. O tratamento deve ser continuado até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível.

PALAVRAS-CHAVE – Urticária; Anti-histamínicos H1 não sedativos; Omalizumab.

NEW DERMATOLOGICAL TREATMENT FOR CHRONIC URTICARIA

ABSTRACT – Chronic urticaria is a skin disorder with a very high impact on patients' quality of life. It has a prevalence between 7,8 and 22,3% with a higher incidence in women between 20 and 40 years old. The intensity of the itch, the anxiety caused by its recurrent nature and also the incapacity caused by the unpredictable exacerbations are among the factors that mostly impact patient's quality of life. Being a mast cell-driven disease, the most recent recommendations of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) suggest a symptomatic treatment for chronic urticaria, with very limited routine diagnostic measures being recommended. Non-sedating anti-histamines H1 (AHH1ns), in approved dose, are recommended as first line of treatment followed by the utilization of omalizumab, cyclosporine A or montelukast as add-on treatment in patients that do not respond to high doses AHH1ns. The treatment must continue until the patient is symptoms free, in the most possible safe manner.

KEY-WORDS – Urticaria; Histamine H1 antagonists; Non-sedating; Omalizumab.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram

Artigo de Revisão

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Correspondência:

Prof. Dr. Paulo Filipe
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santa Maria
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa Portugal
E-mail: paulolealfilipe@gmail.com

1. DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A urticária engloba um grupo heterogéneo de doenças cujo padrão de reação cutânea é caracterizado pelo aparecimento súbito de pápulas eritematosas acompanhadas ou não de angioedema. As pápulas eritematosas são caracterizadas por um edema central de tamanho variável, normalmente rodeado de eritema, podendo estar associadas a prurido ou, por vezes, sensação de queimadura e tendo uma duração entre 1 a 24h. Por seu lado, o angioedema corresponde a um edema das camadas mais profundas da pele que se encontra associado normalmente a dor, com uma

resolução mais lenta do que as pápulas eritematosas, podendo demorar até 72h¹.

Em termos de classificação, a urticária pode ser classificada em aguda ou crónica com base no seu tempo de duração, sendo que numa urticária aguda o aparecimento das pápulas e/ou angioedema tem uma duração inferior a 6 semanas, enquanto no caso da urticária crónica os sintomas persistem por mais de 6 semanas. Dentro do grupo da urticária crónica, as mais recentes normas internacionais², estabelecem dois tipos de patologias: a urticária crónica espontânea (UCE), anteriormente designada por urticaria crónica idiopática, onde as urticárias crónicas com base autoimune se enquadram e na qual existe um desenvolvimento espontâneo

Tabela 1 - Classificação dos subtipos de urticária crónica (adaptado de Zuberbier T, et al. ²)

TIPO	SUBTIPO	DEFINIÇÃO
	Urticária espontânea crónica	Pápulas eritematosas e/ou angioedema espontâneos >6 semanas
Urticária Crónica Induzida	Urticária de contacto ao frio	Fator precipitante: objetos/ar/fluidos/vento frio
	Urticária de pressão tardia	Fator precipitante: pressão vertical (pápulas com latência 3-12h)
	Urticária de contacto ao calor	Fator precipitante: calor localizado
	Urticária solar	Fator precipitante: luz visível e/ou ultravioleta
	Urticária factícia/dermográfica	Fator precipitante: forças de cisalhamento mecânicas (pápulas em 1-5 minutos)
	Urticária/angioedema vibratória	Fator precipitante: forças vibratórias (por ex. martelo pneumático)
	Urticária aquagénica	Fator precipitante: água
	Urticária colinérgica	Precipitada pelo aumento da temperatura corporal devido a exercício físico, alimentos picantes
	Urticária de contacto	Precipitada pelo contacto com substâncias urticariogénicas
	Urticária/anafilaxia induzida pelo exercício	Fator precipitante: exercício físico

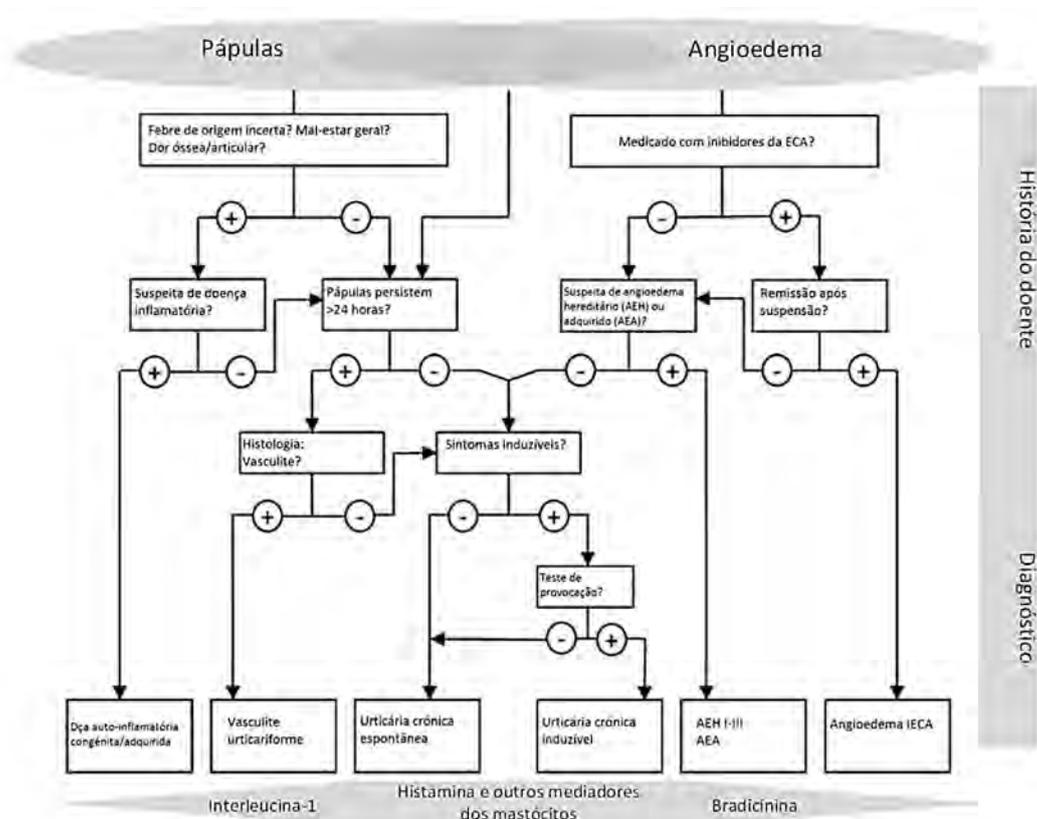


Fig 1 - Algoritmo para a abordagem diagnóstica em doentes com pápulas eritematosas e/ou angioedema. AEH – angioedema hereditário; AEA – angioedema adquirido; ECA – enzima conversora da angiotensina (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

de sintomas sem qualquer fator desencadeante identificado, e a urticária crónica induzida (UCI) que engloba todas as urticárias em que o agente desencadeante se encontra identificado, como as urticárias físicas (frio, pressão, calor, solar, dermatográfica e de vibração) e outras (aquagénica, colinérgica e ao exercício) (Tabela 1).

Em relação à apresentação clínica da UCE, um a dois terços dos indivíduos com UCE apresentam pápulas e angioedema, cerca de um terço apresenta apenas pápulas, e uma percentagem inferior apresenta apenas angioedema¹.

Dados epidemiológicos mostram que 7,8 a 22,3% da população em algum momento da sua vida sofre de urticária crónica, com 0,5 a 1% da população a ter um episódio de urticária a cada instante, sendo a sua incidência maior em mulheres, com um pico entre os 20 e os 40 anos de idade^{1,3,4}.

Relativamente à duração da UCE, na maioria dos casos verifica-se uma remissão espontânea da doença entre 1 a 5 anos,1 no entanto, alguns doentes podem sofrer durante 50 anos desta patologia⁵.

2. PATOGÉNESE E DIAGNÓSTICO

A etiologia da urticária crónica espontânea é ainda desconhecida, sabendo-se, no entanto, que os mastócitos da derme se encontram extensiva e repetidamente ativados¹. Estes mastócitos libertam mediadores pró-inflamatórios, principalmente histamina (vasodilatação venular pós capilar e aumento da permeabilidade), por vias específicas que envolvem IgE e os seus recetores, ou por vias não específicas, o que justifica o aparecimento de prurido, pápulas, eritema e/ou angioedema^{1,2}.

Relativamente ao diagnóstico da urticária, as mais recentes normas internacionais sugerem a utilização de um algoritmo de cinco passos (Fig. 1). Este algoritmo permite diferenciar entre UCE e outras patologias, nomeadamente, doenças auto-inflamatórias, vasculite urticariforme e angioedema mediado pela bradicinina². Após esta diferenciação, o diagnóstico de UCE deve fazer-se através da história clínica detalhada do doente, contendo as 23 questões referidas na Tabela 2. Após a obtenção de uma história clínica detalhada,

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Questões que devem ser colocadas para o correto diagnóstico da UCE (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

NÚMERO	QUESTÃO
1	Tempo/duração da doença
2	Frequência/duração e fatores desencadeantes
3	Variação diurna
4	Relação com fins-de-semana, férias, viagens para o estrangeiro
5	Forma, tamanho e distribuição das lesões
6	Forma, tamanho e distribuição das lesões
7	Angiodema associado
8	Sintomas subjetivos associados
9	História familiar/individual de atopia
10	Alergias prévias, infeções, outras doenças
11	Acontecimentos durante intervenções cirúrgicas
12	Queixas digestivas
13	Associação com agentes físicos ou exercício
14	Uso de fármacos (AINEs, hormonas, imunizações, injeções, laxantes, colírios ou medicina alternativa
15	Relação com alimentos
16	Relação com período menstrual
17	Hábitos de fumador
18	Trabalho
19	Hobbies
20	Stress
21	Qualidade de vida e impacto emocional
22	Terapêutica prévia e resposta
23	Exames complementares de diagnósticos já efetuados e resultados

é recomendada uma examinação física do doente com a realização de testes de provocação e testes físicos apenas se for verificada a sua real necessidade. De acordo com as mais recentes normas internacionais

são recomendados poucos exames complementares de diagnóstico, desaconselhando-se os programas de rastreio morosos e dispendiosos, normalmente utilizados para a identificação das causas da urticária crónica².

3. MEDIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA E QUALIDADE DE VIDA

A medição da atividade da doença é um fator muito importante e deve ter em conta o impacto tanto da doença como do tratamento na vida dos doentes. Nos doentes com UCE é recomendada, segundo as mais recentes normas internacionais, a utilização do índice *Urticaria Activity Score* (UAS)^{2,6}. Este índice permite a medição da atividade ao longo do curso da doença, bem como uma avaliação da resposta ao tratamento, e baseia-se na documentação diária, pelo doente, dos respetivos sintomas. Assim, em cada dia, durante 7 dias, o doente escreve o número de pápulas detetadas nas últimas 24 horas, classificando esse número de 0 a 3 como indicado na Tabela 3. O doente classifica ainda a intensidade do prurido, classificando-a de 0 a 3 como indicado na Tabela 3. O índice diário assim obtido (0-6) é somado durante 7 dias, obtendo-se um índice semanal (UAS7) entre 0 e 42. No caso dos doentes com angioedema, está recomendada a utilização de uma escala específica, o *Angioedema Activity Score* (AAS), que consiste em 13 itens referentes às últimas 24h⁷.

As normas de orientação clínica recomendam adicionalmente a determinação do impacto da UCE na

Tabela 3 - Urticaria Activity Score (UAS) (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

GRAU	PÁPULAS	PRURIDO
0	Nenhuma	Nenhum
1	Ligeiro (<20 pápulas/24h)	Ligeiro (facilmente tolerado. Está presente mas não é limitativo)
2	Moderado (20-50 pápulas/24h)	Moderado (problemático mas sem interferência na atividade quotidiana ou no sono)
3	Intenso >50 pápulas/24h ou existência de área grande de pápulas e pápulas confluentes)	Intenso (grave, incapacitante na atividade quotidiana ou no sono)

qualidade de vida dos doentes. De facto, apesar de ser uma doença sem aparente impacto na mortalidade, com uma remissão espontânea, existem diversos fatores que comprometem a qualidade de vida dos doentes com UCE. Entre estes, o desconforto induzido pelo prurido, a ansiedade causada pelo carácter recidivante, a ausência de uma causa específica identificada e a incapacidade provocada pelos surtos imprevisíveis de prurido e tumefação, são exemplos de fatores que tornam a UCE uma doença com um elevado impacto na qualidade de vida⁸. Quando comparada com outras doenças com manifestações cutâneas como a psoríase e a dermatite atópica, verifica-se que o desconforto físico e a limitação das atividades da vida diária induzidos pela UCE são significativamente superiores^{9,10}. Para a medição do impacto desta patologia na qualidade de vida é recomendada a utilização do questionário *Chronic Urticaria Quality of Life (CU-Q2oL)*, um questionário recente baseado nas queixas mais comuns dos doentes com urticária crónica que tem demonstrado fiabilidade em parâmetros como prurido, edema, impacto nas atividades diárias, distúrbios do sono, aparência e limitações¹¹. No caso de doentes que apresentem angioedema, é recomendada a utilização do questionário *Angioedema Quality of Life (AE-QoL)*¹². A utilização do *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* também se encontra validado na UCE.

4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

De acordo com as normas de orientação clínica conjuntas da Secção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Rede Europeia Global de Alergia e Asma – fundada pela União Europeia (GA2LEN), Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Organização Mundial de Alergia (WAO) para a urticária, a abordagem terapêutica da UCE deve assentar no tratamento sintomático². Assim, é recomendada a utilização de uma terapêutica universal, baseada no facto da urticária ser uma doença em que os mastócitos são as células efetoras, que deve ser continuada até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível². O mais recente algoritmo de tratamento proposto encontra-se representado na Fig. 2.

Tal como previamente recomendado¹³ os anti-histamínicos H1 não sedativos (AHH1ns) (em dose aprovada), como por exemplo loratidina, cetirizina, levocetirizina e fexofenadina, são o tratamento de primeira linha, devendo ser prescritos como terapêutica

preventiva. Nos doentes que não respondam de forma adequada ao AHH1ns em dose aprovada, a dosagem deve ser aumentada após um máximo de 2 semanas, até 4x a dose aprovada. De facto, existem já estudos que demonstram o benefício da utilização de uma dose de AHH1ns superior à aprovada¹³⁻¹⁶. No entanto, dado que a maioria dos anti-histamínicos H1 são pré-metabolizados no fígado via citocromo P-450 e eliminados através dos rins, a redução da dose de anti-histamínicos é aconselhada em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Adicionalmente, cerca de metade dos doentes com UCE responde de forma inadequada aos AHH1ns em dose aprovada e cerca de um quarto dos doentes permanece sintomático mesmo após aumento de dose até 4x a dose recomendada pelo que são necessárias outras opções terapêuticas para doentes refratários. Segundo as mais recentes normas internacionais, é recomendada a utilização de omalizumab, ciclosporina A ou montelucaste como terapêutica adjuvante para os doentes que não respondam à terapêutica com AHH1ns em doses elevadas².

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humano produzido com recurso a tecnologia de DNA recombinante que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos fármacos para doenças obstrutivas das vias aéreas, possuindo desde Outubro de 2005 indicação no tratamento da asma alérgica grave. Desde Março de 2014 que a indicação do omalizumab inclui também a terapêutica adjuvante na UCE em adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) com resposta inadequada ao tratamento com AHH1ns.

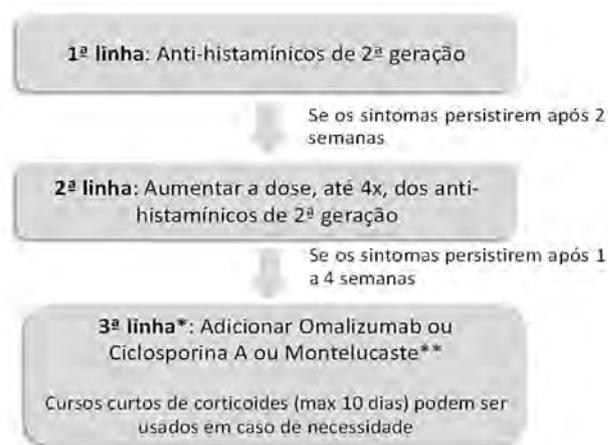


Fig 2 - Algoritmo para o tratamento da urticária crónica (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

Artigo de Revisão

Inúmeros reportes de casos, casos de série, bem como ensaios aleatorizados e controlados com placebo, têm demonstrado a eficácia do omalizumab no tratamento da UCE em doentes refratários a AHnsH1¹⁷⁻²⁷. De salientar os estudos de fase III onde é possível verificar que uma proporção significativa de doentes, entre os 52 e os 66%, ficou com os sintomas de UCE suprimidos para níveis mínimos ($UAS7 \leq 6$) ao fim de 12 semanas de tratamento com omalizumab 300mg administrado a cada 4 semanas^{20,24}. No estudo ASTERIA II, 44% dos doentes com UCE a fazerem Xolair 300mg ficaram completamente livres de sintomas ($UAS7=0$) após 12 semanas de tratamento²⁴. No estudo GLACIAL, em que os doentes com UCE eram refratários a 4x a dose aprovada de AHH1ns, a resposta foi semelhante, com total eliminação ou supressão parcial dos sintomas após 2 semanas de tratamento e mantida durante as 24 semanas de tratamento²⁰.

Relativamente à segurança e tolerabilidade, a incidência de eventos adversos (EA) graves durante o período de tratamento foi reduzida e com uma distribuição semelhante, ou mesmo inferior, nos grupos omalizumab em comparação com o grupo placebo. Não foram registadas quaisquer mortes durante o programa de desenvolvimento e os EAs mais frequentes foram rinofaringite, cefaleia, sinusite, infeção respiratória superior, tosse, urticária idiopática e artralgia. A maioria dos EAs foi classificada como de intensidade ligeira a moderada, não se tendo verificado diferenças no perfil de tolerabilidade e segurança nos adolescentes nem de acordo com a co-terapêutica. No período de seguimento não se detetou um efeito rebound após suspensão da terapêutica^{20,24}. Em relação ao mecanismo de ação do omalizumab nos doentes com UCE existem atualmente várias hipóteses, sendo a primeira que o omalizumab, ao diminuir os níveis sanguíneos de IgE livre, e subsequentemente na pele, poderá conduzir à *down-regulation* de uma grande percentagem dos recetores de superfície de IgE, diminuindo assim a sinalização a jusante através da via da FcεRI. A ativação celular seria assim diminuída e os processos inflamatórios subsequentes (ativação do complemento, infiltração celular) seriam também suprimidos. Em consequência, a frequência e gravidade dos sintomas de UCE seriam diminuídos²⁸. Uma hipótese alternativa é a de que a diminuição dos níveis circulantes de IgE conduza à dessensitização rápida e inespecífica dos mastócitos cutâneos. Depois, os efeitos como a *down-regulation* da FcεRI poderão auxiliar na manutenção da resposta²². Em qualquer um dos casos, a inibição da IgE mais provavelmente conduzirá à regulação a

jusante da via da FcεRI e à redução subsequente dos processos inflamatórios comuns na UCE.

Relativamente aos restantes tratamentos de terceira linha, a ciclosporina A, numa dose de 4 a 6mg/kg/dia tem um efeito moderado e direto na libertação dos mediadores pelos mastócitos, tendo já mostrado eficácia em ensaios duplamente ocultos e controlados com placebo, por vezes em combinação com AHH1ns²⁹⁻³³. É importante salientar que a ciclosporina A não é recomendada como tratamento *standard* devido à elevada incidência de EAs,³³ estando de facto contra indicada em doentes com função renal anormal, hipertensão não controlada, infeções não controladas ou com qualquer outro tipo de situação maligna. Sendo assim, a sua utilização é recomendada somente nos casos de doença grave refratária a dose elevadas de anti-histamínicos e deve ser limitada a 3 meses ou menos.

Em relação aos antagonistas de leucotrienos, aprovados para o tratamento da rinite alérgica, estes estão associados a uma baixa evidência de eficácia no tratamento da UCE, sendo que a melhor evidência é para o montelucaste numa dosagem de 10 mg/dia^{2,34}.

Em caso de agudização dos sintomas as mais recentes normas internacionais recomendam a utilização de corticoides sistémicos por períodos máximos de 10 dias consecutivos, sendo necessária uma dose entre 20 a 50 mg/dia³⁵. Aquando da utilização desta medicação de alívio, é necessário ter em atenção os EAs associados ao seu uso prolongado, nomeadamente, o desenvolvimento de hipertensão, osteoporose, glaucoma e aumento do risco de infeção, entre outros.

De salientar que nas mais recentes normas internacionais foi retirada a recomendação anterior acerca da utilização de antagonistas dos recetores H2 e dapsona por falta de evidência científica².

5. CONCLUSÕES

Sendo a urticária crónica uma doença devastante da qualidade de vida dos doentes, a criação de normas de orientação clínica é de extrema importância e necessidade. Segundo as mais recentes recomendações conjuntas da Secção de Dermatologia Secção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Rede Europeia Global de Alergia e Asma – fundada pela União Europeia (GA2LEN), Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Organização Mundial de Alergia (WAO) para a urticária são desaconselhados programas de rastreio morosos e dispendiosos em prol de uma abordagem terapêutica

baseada num tratamento sintomático que deve ser continuado até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível. A primeira linha de tratamento recomendada são os AHH1ns em dose aprovada, sendo de seguida recomendada a utilização de omalizumab, ciclosporina A ou montelucaste como terapêutica adjuvante para os doentes que não respondam à terapêutica com AHH1ns em doses elevadas. De salientar que com a exceção da terapêutica com AHH1ns em dose aprovada e o omalizumab, todas as outras opções terapêuticas recomendadas são *off-label*, vindo o omalizumab preencher uma lacuna terapêutica no tratamento de doentes com urticária crónica grave refratária ao tratamento com AHH1ns.

REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
3. Gaig P, Olona M, Munoz LD, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
5. Beltrani VS. Managing the patient with hives. *Dermatol Nurs*. 1993;5(4):281-5, 288.
6. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.
7. 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):1365-72, 1372.
8. Yosipovitch G, Greaves M. Chronic idiopathic urticaria: a "Cinderella" disease with a negative impact on quality of life and health care costs. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):102-3.
9. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(1):47-51.
10. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):289-95.
11. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
12. 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*. 2013;68(9):1185-92.
13. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006;61(3):321-31.
14. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):676-82.
15. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating H1 -antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):148-54.
16. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):168-74.
17. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M, Kocaturk E, Colakoglu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol*. 2012;39(5):439-42.
18. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab-an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66(2):303-5.
19. Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012;4(1):19-26.
20. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with

Artigo de Revisão

- symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101-9.
21. 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.
 22. Kaplan AP, Popov TA. Biologic agents and the therapy of chronic spontaneous urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):347-53.
 23. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 2007;62(12):1465-8.
 24. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-35.
 25. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):406-11.
 26. 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):567-73.
 27. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(2):190-3.
 28. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):777-87.
 29. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409-13.
 30. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365-72.
 31. 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;150(4):509-18.
 32. Stellato C, de PA, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):800-4.
 33. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705-9.
 34. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1401-7.
 35. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):386-90.