



REVISÃO

Urticária crônica espontânea: atualização na patogênese e implicações terapêuticas^{☆,☆☆}



Paulo Ricardo Criado ^{id} ^{a,b,*}, Roberta Fachini Jardim Criado ^{id} ^c,
Hélio Amante Miot ^{id} ^d, Beatrice Martinez Zugaib Abdalla ^{id} ^a,
Helena Zenedin Marchioro ^{id} ^e e Renan Rangel Bonamigo ^{id} ^{f,g}

^a Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas de Santos (Fundação Lusíada), Santos, SP, Brasil

^c Alergoskin Alergia e Dermatologia, UCARE Center and ADCARE, Santo André, SP, Brasil

^d Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^e Residência de Dermatologia, Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

^f Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^g Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 16 de novembro de 2024; aceito em 29 de janeiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Imunobiológicos;
Urticária;
Urticária crônica;
Urticária crônica/patologia;
Urticária crônica/terapia;
Pequenas moléculas.

Resumo

Fundamentos: A compreensão sobre patogênese da urticária crônica espontânea vem aumentando recentemente. O papel central dos mastócitos é reforçado; porém, existem múltiplas células, vias e mediadores envolvidos em complexa interrelação. As modernas terapias para seu manejo refletem a necessidade de abranger os diferentes mecanismos e prometem alterar o curso da urticária e a longa jornada dos que apresentam doença refratária. É necessária contínua atualização desses aspectos para a otimização dos cuidados aos pacientes.

Objetivos: Revisar conceitos e avanços sobre a patogênese da urticária crônica espontânea, além de contextualizar as opções promissoras de fármacos para seu manejo.

Metodologia: Revisão narrativa entre 1977 e 2024, com artigos relevantes publicados na literatura científica, indexados ao sistema PubMed.

Resultados: Foram encontrados 25.732 artigos. A seleção da inclusão foi realizada pela decisão dos autores quanto ao nível de importância para acréscimos de conhecimento nas áreas de patogênese e terapêutica da urticária crônica espontânea, com preferência para as metanálises, as revisões sistemáticas e os estudos randomizados. Particularmente quanto à terapêutica, foram priorizados 138 artigos dos últimos 15 anos, além de registros no ClinicalTrials.gov; os fármacos poderiam estar em fase de ensaios clínicos. Imunobiológicos e pequenas moléculas são promissores para os futuros esquemas de terapias para urticária crônica espontânea.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501198>

[☆] Como citar este artigo: Criado PR, Criado RFJ, Miot HA, Abdalla BMZ, Marchioro HZ, Bonamigo RR. Chronic spontaneous urticaria: update on pathogenesis and therapeutic implications. An Bras Dermatol. 2025;100:501198.

^{☆☆} Trabalho realizado no Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: prcriado@uol.com.br (P.R. Criado).

Limitações do estudo: Revisões narrativas não conferem valoração estatística aos resultados e desfechos estudados.

Conclusão: Foi construída uma revisão da patogênese da urticária crônica espontânea e contextualizados esses aspectos com as opções promissoras de fármacos para seu tratamento – especialmente, imunobiológicos e pequenas moléculas.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Urticária constitui processo inflamatório cutâneo de intensidade variada em que a degranulação mastocitária determina, inicialmente, fenômeno de vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar, edema da derme (urtica), acompanhada ou não pelo edema do subcutâneo e/ou submucosa (angioedema).^{1,2}

A degranulação dos mastócitos decorre de diversos fatores associados a receptores celulares, estímulos físicos, químicos ou ligados à imunidade (inata e/ou adaptativa), que promovem, dentro de minutos, a liberação de mediadores pré-formados (estocados dentro dos grânulos intracitoplasmáticos). Já os mediadores neoformados (derivados lipídicos e citocinas/quimiocinas) são liberados após minutos a horas da estimulação dessas células (fig. 1 e

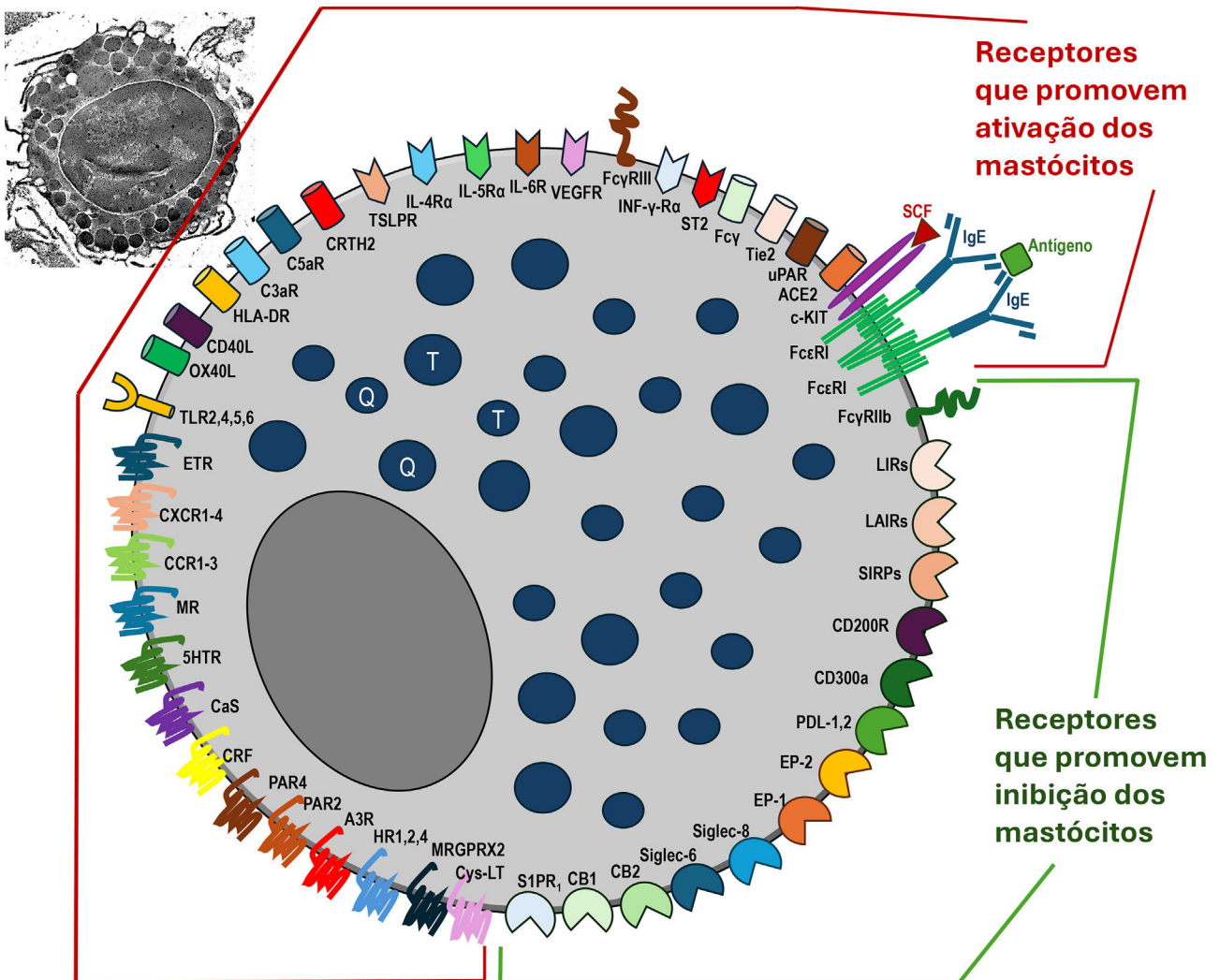


Figura 1 Mastócitos e seus receptores que estimulam a ativação, degranulação via IgE-dependente e não IgE dependente, síntese de mediadores neoformados, bem como receptores que têm função de suprimir a ativação mastocitária. No topo esquerdo, um mastócito ainda íntegro na pele sem urtica em paciente portador de urticária, sob microscopia eletrônica de transmissão (aumento de 10.000 ×). T, triptase; Q, quimase.

Tabela 1 Principais receptores, ligantes e mediadores que promovem a ativação mastocitária

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Receptores da superfamília das imunoglobulinas	FcεRI	Expresso em mastócitos e basófilos, como tetrâmero composto por subunidades (αβγ2); a subunidade α é responsável por ligar o receptor FcεRI com a IgE, a β pela regulação na expressão e sinalização do receptor, e a γ é responsável pelo sinal de transdução. O FcεRI circula livre no sangue, de forma solúvel (sFcεRI) ou ligado a IgE. A IgE liga-se ao FcεRI com elevada afinidade (Kd ~10 ⁻⁹ a 10 ⁻⁹), e a meia-vida de dissociação da IgE ao FcεRI é muito lenta, em ordem de semanas. Em virtude da alta afinidade da IgE pelo receptor e lenta dissociação, há sensibilização duradoura dos mastócitos expostos a antígenos específicos.
Receptores acoplados à proteína G	FcγRIII	Quando ativado por IgG1, em camundongos, promove anafilaxia.
	Receptor X2 acoplado à proteína G relacionado ao Mas (MRGPRX2)	Expresso nos mastócitos predominantemente da pele, neurônios periféricos, basófilos e eosinófilos. Ativado pela proteína básica principal (MBP) e proteína catiônica eosinofílica dos eosinófilos, antibióticos fluoroquinolonas, opioides, bloqueadores neuromusculares, β-defensina humana 2 (hBD2), catelicidina (LL-37), neuropeptídeos (como a substância P), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância intestinal vasoativa (VIP), δ-toxina do estafilococo áureo, moduladores de receptores hormonais, fenotiazinas, corticostatina-14, icatibant, cetorelix, leuprolide, octreotide, sermorelin, atracurium, tubocurarina, rocuronium e fitoterápicos. A ligação da histamina com seu H1R nos mastócitos estimula a liberação de mais histamina e outros mediadores, aumentando a expressão de moléculas de adesão celular e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos, além de aumentar a capacidade de apresentação antigênica, a atividade coestimuladora nas células B e suprimir a produção da IgE. A histamina ligando-se ao H2R inibe a quimiotaxia dos mastócitos, também de eosinófilos e neutrófilos, suprimindo respostas Th2. A estimulação do H4R determina aumento do influxo de cálcio intracelular, a degranulação mastocitária, liberação de citocinas e cisteinil leucotrienos e leucotrieno B4 (LTB4), além de ser relevante nas vias histaminérgicas das terminações neurais sensoriais cutâneas condutoras do prurido. Os receptores de adenosina diferem no tipo de proteína G que recrutam, no efeito sobre a atividade da adenilil ciclase (AC) e na via de sinalização a jusante desencadeada. A adenosina pode produzir tanto aumento quanto inibição da degranulação dos mastócitos, indicando que os efeitos da adenosina sobre esses receptores são controversos e ainda precisam ser esclarecidos. Dependendo do modelo de estudo, os receptores A1, A2b e A3 demonstram atividade anti ou pró-inflamatória. Os cisteinil leucotrienos (CysLTs), liberados dos mastócitos, são importantes mediadores na alergia. Os receptores tipo 1 para CysLTs (CysLT1R) estão envolvidos na aceleração da ativação de MC mediada por IgE.
	Receptores de histamina H1, H2 e H4 (H1R, H2R e H4R)	A ligação da histamina com seu H1R nos mastócitos estimula a liberação de mais histamina e outros mediadores, aumentando a expressão de moléculas de adesão celular e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos, além de aumentar a capacidade de apresentação antigênica, a atividade coestimuladora nas células B e suprimir a produção da IgE. A histamina ligando-se ao H2R inibe a quimiotaxia dos mastócitos, também de eosinófilos e neutrófilos, suprimindo respostas Th2. A estimulação do H4R determina aumento do influxo de cálcio intracelular, a degranulação mastocitária, liberação de citocinas e cisteinil leucotrienos e leucotrieno B4 (LTB4), além de ser relevante nas vias histaminérgicas das terminações neurais sensoriais cutâneas condutoras do prurido. Os receptores de adenosina diferem no tipo de proteína G que recrutam, no efeito sobre a atividade da adenilil ciclase (AC) e na via de sinalização a jusante desencadeada. A adenosina pode produzir tanto aumento quanto inibição da degranulação dos mastócitos, indicando que os efeitos da adenosina sobre esses receptores são controversos e ainda precisam ser esclarecidos. Dependendo do modelo de estudo, os receptores A1, A2b e A3 demonstram atividade anti ou pró-inflamatória. Os cisteinil leucotrienos (CysLTs), liberados dos mastócitos, são importantes mediadores na alergia. Os receptores tipo 1 para CysLTs (CysLT1R) estão envolvidos na aceleração da ativação de MC mediada por IgE.
	Receptor de adenosina (A3R)	Os receptores de adenosina diferem no tipo de proteína G que recrutam, no efeito sobre a atividade da adenilil ciclase (AC) e na via de sinalização a jusante desencadeada. A adenosina pode produzir tanto aumento quanto inibição da degranulação dos mastócitos, indicando que os efeitos da adenosina sobre esses receptores são controversos e ainda precisam ser esclarecidos. Dependendo do modelo de estudo, os receptores A1, A2b e A3 demonstram atividade anti ou pró-inflamatória. Os cisteinil leucotrienos (CysLTs), liberados dos mastócitos, são importantes mediadores na alergia. Os receptores tipo 1 para CysLTs (CysLT1R) estão envolvidos na aceleração da ativação de MC mediada por IgE.
Receptores cistil-leucotrienos	Os cisteinil leucotrienos (CysLTs), liberados dos mastócitos, são importantes mediadores na alergia. Os receptores tipo 1 para CysLTs (CysLT1R) estão envolvidos na aceleração da ativação de MC mediada por IgE.	
Receptores de protease ativada (PAR) tipos 2 (PAR2) e 4 (PAR4)	PAR2: podem ser ativados pelas proteases (quimase, triptase).	

Tabela 1 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
	Receptor do fator liberador de corticotropina (CRF)	PAR4: ativado pela trombina. Receptor CRF ₁ : induz a liberação de VEGF. São correceptores do VEGFR-2.
	Sensor de cálcio (CaS)	Aumenta atividade mastocitária.
	Receptor de serotonina (5-HTR)	Amplifica a ativação mastocitária.
	Receptor de acetilcolina (muscarínico M)	A sua ligação com acetilcolina evoca degranulação mastocitária.
	Receptores de quimiocinas: CCR 1-3 e CXCR1-4	O receptor CCR3 tem elevada afinidade por eotaxina-1/CCL-11, eotaxina-2/CCL-24 e eotaxina-3/CCL-26 e intermedia a migração dos mastócitos.
Receptores do complemento ativado	Receptor de endotelina (ET _{A,B})	Via este receptor a endotelina-1 determina degranulação mastocitária e pode induzir a produção de TNF- α e IL-6.
	C3aR	Ativa mastócitos amplificando a degranulação.
	C5aR	Ativa mastócitos amplificando a degranulação.
Receptor de maturação, diferenciação e ativação (tipo II de receptor de tirosina quinase)	c-Kit (CD117)	É alvo do seu ligante o <i>stem cell factor</i> (SCF), com o qual tem elevada afinidade (Kd-200pM), determinando dimerização do receptor e fosforilação dos resíduos de tirosina. Expresso em mastócitos, células hematopoiéticas e não hematopoiéticas (como melanócitos e células intersticiais de Cajal), além de alguns tumores. Nos mastócitos, é expresso desde seus progenitores até sua diferenciação e maturação. Seu desenvolvimento e sobrevivência são dependentes da sua ativação pelo SCF, mediado intracelularmente pela via PI3K, determinando degranulação frente a alérgenos e produção de citocinas.
Receptores neuropilins	Receptores NRP 1 e 2	Relevante na angiogênese.
Receptores tirosina quinase para angiopoietina	Tie 1 e Tie 2	O seu ligante é a angiopoietina. É importante, junto com os VEGFs, para a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais, inclusive na formação de vasos linfáticos.
Receptor de neurocinina	NK1	Este receptor é expresso quando o mastócito é estimulado pela IL-4 ou pelo SCF.
Receptores de padrões de reconhecimento molecular (PAMPs e DAMPs)	TLR 1,2, 3,4, 5, 6,7, 8,9 e 10	Reconhecimento especialmente de bactérias e fungos, além de peptídeos como lipopolissacarídeos (LPS) de Gram-negativos, que podem chegar pelo sangue decorrente da disbiose do microbioma intestinal. Os receptores para vírus (TLR 3, 5, 7 e 9) são intracitoplasmáticos.
Principal antígeno de histocompatibilidade	MHCII	HLA-DR.
<i>Sphingosine-1-phosphate receptors</i>	S1PR ₂	Regula positivamente tanto a degranulação induzida por alérgenos como a secreção de quimiocinas.
Receptor de superfície celular ancorado ao Glycosylphosphatidylinositol (GPI)	CD48	Expresso nos mastócitos, eosinófilos e quase todas as células hematopoiéticas, incluindo basófilos, é regulado por produtos bacterianos e virais e proteínas associadas ao sistema imune. É importante como molécula coestimuladora na ativação linfocitária, facilitando a adesão celular e respostas inatas a bactérias (como <i>S. aureus</i> e suas exotoxinas). Sua forma solúvel (sCD48) está elevada em doenças linfoproliferativas, síndrome de Sjögren e asma em relação a indivíduos saudáveis.

Tabela 1 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Receptores de interleucinas e outras citocinas	IL-33	Receptor ST2: seu ligante a IL-33 é um membro da superfamília da IL-1, iniciando e ampliando as respostas das células linfoides inatas tipo 2, estimulando a síntese de IL-5 e IL-13 por essas células. A IL-33 também é sintetizada pelos mastócitos após ativação IgE-mediada e age de maneira autócrina nos próprios mastócitos, estimulando-os. A IL-33 produzida pelo epitélio brônquico estimula mastócitos a produzir IL-1 β e IL-6, induzindo a diferenciação de linfócitos TH0 em fenótipo Th17 após provocação com ovoalbumina (OVA).
	IL-4	IL-4 R α (tipo I) e IL-4R α acoplado a IL-13R α 2 (tipo II): a IL-4 quando se liga a esses receptores diminui a proliferação dos mastócitos, aumenta a expressão do ICAM-1 (<i>intercelular adhesion molecule-1</i>) e reduz a expressão do c-Kit, porém em sinergia com o SCF, a IL-4 promove proliferação dos mastócitos e direciona a produção de citocinas no padrão IgE-dependente.
	IL-5	IL-5R α : ativa mastócitos, mas é crucial para o estímulo de eosinófilos prolongando sua sobrevivência, ativação, adesão a células endoteliais, diferenciação e maturação, além de promover a interação entre mastócitos e eosinófilos.
	IL-6	IL6R: ativado pela IL-6, também sintetizada pelos mastócitos e imunidade inata.
	Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) tipo 1 e 2 Receptor de interferon gama Linfopoietina do estroma tímico (TSLP)	VEGF1R e VEGF2R: os mastócitos podem expressar receptores para o VEGF, os quais produzem. INF γ -R α : o INF-gama pode determinar apoptose dos mastócitos. TSLPR: é um heterodímero composto pela cadeia- α e cadeia- β do IL-7R, alvo da TSLP produzida principalmente por células epiteliais e endoteliais, que provoca diferenciação e proliferação dos mastócitos. Também induz a produção de quimiocinas e síntese de citocinas de padrão Th2.
Receptor de prostaglandina D2	CRTH2 ou DP2	A PGD2 é o principal metabólito derivado do ácido araquidônico, liberado pelos mastócitos ativados pela IgE. O CRTH2 ou DP2 está presente intracelularmente nos mastócitos e na membrana de outras células como Lth2, eosinófilos, basófilos macrófagos e células dendríticas. Ao se ligar ao receptor de PGD2, ela medeia a quimiotaxia das células e promove degranulação de mastócitos, basófilos e eosinófilos.
Moléculas coestimuladoras	CD40L (CD154)	Glicoproteína transmembrana ligante do CD40 em outras células do sistema imune, como células TCD4+ e plaquetas. A interação entre o CD40L e o CD40 em células B é relevante para a troca de classe de síntese de imunoglobulinas (<i>switching</i> de imunoglobulinas) e geração de células B de memória. O bloqueio da interação CD40L e CD40 diminui a geração de células T reguladoras (Tregs). Já a ativação do CD40 permite a expressão de moléculas coestimuladoras como CD80 e CD86.
	OX40L (CD134L)	Envolvido na interação com células apresentadoras de antígenos (macrófagos). Interage com o OX40 (CD134) de linfócitos T, inclusive promovendo inflamação Th17-dependente, em conjunto com o TNF- α e a IL-6. A interação entre OX40L e seu ligante OX40 nas células T induz expansão e proliferação de células T e diminui o efeito imunossupressor das células T reguladoras (Treg).
Receptor tipo 2 da enzima conversora de angiotensina	ACE2	Estudos demonstram sua presença nos mastócitos da árvore respiratória.

Tabela 2 Principais receptores, ligantes e mediadores que suprimem a ativação mastocitária

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
<i>Canabinoides</i>	CB1	Sob a ação de endocanabinoides (anandamida e 2-arachidonoylglycerol), promove ações reguladoras. Nos mastócitos tem efeitos anti-inflamatórios, com o CB1 suprimindo a degranulação dos mastócitos pela elevação dos níveis citossólicos do AMPc.
	CB2	Sob a ação de endocanabinoides (anandamida e 2-arachidonoylglycerol), promove ações reguladoras. Nos mastócitos tem efeitos anti-inflamatórios, por suprimir a liberação de mediadores pró-inflamatórios.
<i>Sphingosine-1phosphate receptors</i>	S1PR ₁	Sua ativação por agonistas diminui a inflamação alérgica nas vias aéreas e reduz o acúmulo de eosinófilos e células T.
Imunoglobulinas	Fc γ R1Ib (receptor de baixa afinidade para IgG tipo b) (expresso apenas em camundongos, mas não nos mastócitos humanos)	Nos mastócitos de murinos, o Fc γ R1Ib pode promover uma ligação cruzada com o Fc ϵ RI adjacente na membrana celular com o mesmo ligante multivalente e formar um imunocomplexo e inibir a ativação mastocitária Fc ϵ RI-dependente, impedindo a degranulação e síntese de mediadores neoformados.
Família CD300	CD300a	Tem como ligantes a fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina (expressos em estágios iniciais de apoptose/morte celular) como sinais da membrana para a fagocitose. No espaço intracelular, sua ação ativa a proteína SHP-1, desfosforilação da SYK e diminuição do influxo de cálcio intracelular. A expressão do CD300a nos mastócitos pode ser inibida pela proteína básica principal (MBP) dos eosinófilos e neurotoxinas derivadas de eosinófilos.
Família <i>Siglecs</i> (<i>sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins</i>)	Siglec-6 Siglec-7	Sua ativação impede ativação mastocitária. Sua ativação resulta em inibição da liberação de mediadores via Fc ϵ RI-dependente, por ligação cruzada com o Fc ϵ RI adjacente na membrana celular.
	Siglec-8	Sob estímulo de IL-5, IL-33 ou GM-CSF, ocorre indução do apoptose dos mastócitos. Sua ativação resulta em inibição da liberação de mediadores mastocitários via Fc ϵ RI-dependente.
	Receptores inibidores LIR-1, LIR-2 e LIR-3	LIR-1 é expresso em mastócitos maduros e LIR2 e LIR-3 em progenitores mastocitários. Promovem inibição da atividade dos mastócitos.
Receptor de glicoproteína da membrana pertencente à família SIRP	SIRP- α	Sua ativação inibe a ativação mastocitária da mediada pelo Fc ϵ RI em murinos.
CD200R	CD200R	Sua ativação inibe a ativação mastocitária da mediada pelo Fc ϵ RI.
<i>c-lectin mast cell function-associated antigen</i> (uma variante de <i>lectin-like type II transmembrane glycoprotein</i>)	MAFA	Inibe a degranulação e liberação de citocinas pelos mastócitos ativados por IgE em mucosa de ratos.
<i>Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1</i>	PECAM-1	Sua ativação inibe a ativação mastocitária da mediada pelo Fc ϵ RI.
<i>Leukocyte-associated I-like receptor</i> (LAIR)	LAIR-1	Sua ativação resulta na redução de mediadores pré-formados e na liberação de citocinas. Seu ligante é o colágeno.

Tabela 2 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Receptores Prostanoides-E	EP2 e EP4	A prostaglandina E2 (PGE2) se liga ao receptor EP2 e inibe a degranulação mastocitária, a transcrição de citocinas e produção de eicosanoides via estímulo do FcεRI. A ligação ao EP4 inibe a ativação dos mastócitos. Um dos mecanismos de urticária pelos anti-inflamatórios não hormonais é a diminuição da síntese da PGE2 e perda dos seus mecanismos silenciadores dos mastócitos.
Receptor de morte programada	PDL1	Induz a apoptose dos mastócitos.

tabelas 1, 2 e 3).² Em geral, infecções/infestações, alimentos e medicamentos são as principais causas da urticária aguda.

O principal mediador e responsável pelos eventos iniciais da urticária é a histamina, que se liga aos receptores H1 e H2 no endotélio vascular, determinando os efeitos de vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar (em concomitância a outros mediadores liberados pelos mastócitos) e prurido, seu sintoma cardinal, inicialmente por estímulo das vias sensoriais cutâneas histaminérgicas (via receptores H1 e H4) e pela ação da triptase.²

A urticária tem duração fugaz, em geral, com duração no mesmo local, por não mais de 24 horas, enquanto o angioedema é mais duradouro (variando sua permanência entre 48 e 96 horas).¹ A urticária é classificada em termos de evolução temporal como aguda (< seis semanas) ou crônica (> seis semanas). Embora as urticárias sejam frequentes na urticária crônica (UC), 43% a 59% dos doentes também apresentam angioedema, porém cerca de 10% apresentam-se com angioedema isoladamente (angioedema mastocitário).¹

Com o passar das horas, além das substâncias pré-sintetizadas (histamina, triptase e outras proteases) liberadas pelos grânulos mastocitários estruídos, mediadores sintetizados "de novo", como derivados de lipídeos (prostaglandinas e leucotrienos) e citocinas/quimiocinas são liberados pelos mastócitos, tornado o endotélio vascular cutâneo ativado (expressão de moléculas de adesão celular como o PECAM-1/CD31, E-selectina, P-selectina, ICAM-1, expressão do VEGF e produção do fator tecidual [TF]), e levando à quimiotaxia de outros elementos celulares sanguíneos para a pele, tais como basófilos, linfócitos, eosinófilos e neutrófilos. Essas células recrutadas, como em um sistema de retroalimentação, determinam o estabelecimento, em áreas distintas do tegumento, de respostas inflamatórias crônicas e intermitentes, recorrentes e de intensidade variável. Outros mediadores, além da histamina, atuam como protagonistas na cronicidade da doença.²

Conceitualmente, a UC é classificada como induzida, relacionada a estímulos desencadeantes identificáveis e, em geral, externos, como frio, calor, pressão, água, radiação solar, ou ainda colinérgica ou dermografismo sintomático; ou espontânea, quando o gatilho que a desencadeia não é sempre o mesmo, aparecendo em situações distintas ao longo da história da doença.¹

Este artigo se propõe a apresentar uma revisão sobre a patogênese da urticária crônica espontânea (UCE), assim

como fundamentar a racionalidade de suas terapêuticas atuais e em desenvolvimento.

Métodos

Esta revisão narrativa abordou a literatura compreendida entre janeiro de 1977 e outubro de 2024, no PubMed/Medline, com os termos (*idiopathic* OR *spontaneous*=4.169) AND *urticaria*, *prevalence* AND *urticaria* (3.320), *genetic* AND *urticaria* (2.486), *autoantibodies* AND *urticaria* (766), *coagulation* AND *urticaria* (757), *gut* AND *microbiota* AND *urticaria* (43), *stress* AND *urticaria* (482), *treatment* AND *urticaria* (13.709), totalizando 25.732 artigos. Os autores selecionaram artigos relevantes no conhecimento desses temas que proporcionaram avanços nessas áreas. Foram priorizados artigos e registros no *Clinical Trials* (*ClinicalTrials.gov*) referentes a aspectos da patogênese da doença UCE, seu tratamento atualmente preconizado e as perspectivas de novas medicações, como pequenas moléculas ou agentes biológicos.

Prevalência e história natural da urticária

Diferentes grupos populacionais apresentam prevalências variáveis para UC. A América Latina tem a maior prevalência, 1,5% (95% IC 0,0–6,0), seguida por Ásia, 1,4% (95% IC 0,5–2,9), Europa, 0,5% (95% IC 0,2–1,0) e América do Norte, 0,1% (95% IC 0,1–1,0). Mulheres são mais acometidas pela UC do que homens adultos, enquanto em crianças não se observou diferenças entre os sexos.³

No Brasil, um estudo retrospectivo estimou a prevalência de 1,7% para UC entre os atendimentos dermatológicos.⁴ Já outro estudo, que analisou dados retrospectivos de 2011, 2012 e 2015, de uma pesquisa nacional de saúde e bem-estar com 36.000 entrevistados, resultou na prevalência de 0,41% de UC.⁵ No Brasil, dois estudos demonstraram, entre adultos, maior ocorrência da UC entre mulheres, com estimativa entre 80%⁴ e 86%.⁶

Há poucos dados publicados sobre a história natural da urticária, e alguns deles têm limitações metodológicas, a maioria direcionada para a duração da UCE.⁷ Em geral, a frequência da progressão dos casos de urticária aguda (UA) para UC não é explorada adequadamente, além de alguns estudos terem sido realizados em âmbito hospitalar, e não populacional.⁷

Tabela 3 Principais receptores, ligantes e mediadores pré-formados e neoformados

Receptores e tipo de mediadores		Denominação	Funções/ações
Pré-formados (em geral, estocados nos grânulos de 0,2 a 0,8 µm de diâmetro, dos mastócitos da pele. Mastócitos TC, quimase-triptase positivos)	Aminas	Histamina	Vasodilatação, expressão de VCAM no endotélio vascular ativando células endoteliais, aumento de permeabilidade capilar, estímulo ao prurido.
		Proteoglicanos	Poliaminas
	Heparina		Anticoagulação.
	Condroitin sulfato		Inibe a ativação de outros mastócitos de tecido conjuntivo.
	Serglycin		Proteoglicano no qual a heparina se liga e tem função de manter a homeostase dos grânulos mastocitários a serem secretados.
	Proteases	Triptases (expressa apenas em mastócitos)	Triptase-α, triptase-βI triptase-βII, triptase-βIII, triptase-γ, triptase-δ: aumento de permeabilidade capilar, estímulo ao prurido via PAR2.
		Quimase-1 (expressa apenas nos mastócitos da pele)	Protease estocada nos grânulos de mastócitos da pele, promovendo inflamação e destruição tecidual.
		Catepsina G	
	Enzimas lisossômicas	Carboxipeptidase A	
		Granzima B 3	
β-glucuronidase		Glicosidase que participa do catabolismo de mucopolissacarídeos.	
Citocinas	β-hexosaminidase	Envolvida em mecanismos de hidrólise.	
	Arilsufatase	Catalisa reações de hexoses sulfonadas.	
	TNF-α	Estimula polarização TH1.	
	bFGF	Estímulo aos fibroblastos na regeneração da matriz intercelular.	
	IL-4	Estimula inflamação tipo 2.	
	SCF	Maturação, diferenciação e aumento de sobrevivência dos mastócitos.	
	VEGFb	Aumento de permeabilidade capilar e angiogênese.	
Neoformados (sintetizados após minutos a horas da estimulação mastocitária)	Lipídicos	Prostaglandina D2 (PGD2)	Vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar.
		Leucotrieno B4 (LTB4)	Recrutamento e ativação de linfócitos Th2.
	Leucotrieno C4 (LTC4)	Quimiotaxia e ativação de basófilos e eosinófilos.	
	Leucotrieno D4 (LTD4)	Migração de células linfoides da imunidade inata tipo 2 (ILC2).	
		Quimiotaxia de neutrófilos, mastócitos e células dendríticas.	

Tabela 3 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Citocinas	Leucotrieno E4 (LTD4) Prostaglandina E2 (PGE2)	Migração de eosinófilos e ILC2. Estabilização dos mastócitos, diminuição da sua ativação e migração de células dendríticas.
	Fator ativador de plaquetas (PAF)	Vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar, aumenta adesão de células do sangue no endotélio vascular e promove a migração para o extravascular.
	Interleucina-1 (IL-1) (expressão sérica aumentada na UCE)	Recrutamento de eosinófilos, neutrófilos, migração de células dendríticas, ativação do inflamassoma; IL-1 β determina o extravasamento de plasma dos vasos.
	Interferon tipo I (INF- α e INF- β) e II (INF- γ e tem expressão sérica diminuída na UCE)	Secretado em infecções virais como o vírus sincicial respiratório. Leva à agregação de linfócitos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos e neutrófilos.
	IL-2 (expressão sérica diminuída na UCE)	Proliferação de linfócitos T efetores e linfócitos B; desenvolvimento de células Treg; fator de crescimento para linfócitos B e estímulo para síntese de anticorpos.
	IL-3 (expressão aumentada nas lesões de UCE)	Ativação de eosinófilos e basófilos; potencialização da expressão do Fc ϵ RI nos basófilos e estímulo a maior sobrevivência deles.
	IL-4 (expressão sérica aumentada na UCE)	Ativação de linfócitos T e basófilos; aumento da imunidade humoral; recrutamento de eosinófilos; diferenciação de Th0 para Th2 com indução de resposta inflamatória tipo 2 e de monócitos; diferenciação em macrófagos M2; fator de maior sobrevivência para linfócitos T e B; promove "switching" de classe de imunoglobulinas determinando a produção de IgE e IgG1 pelos linfócitos B.
	IL-5 (expressão sérica aumentada na UCE)	Aumento do número dos eosinófilos pelo incremento de capacidade de adesão e quimiotaxia à pele.
	IL-6 (expressão sérica aumentada na UCE)	Diferenciação dos linfócitos B e produção subsequente de IgG, IgM e IgA; maior proliferação dos mastócitos, maturação e reatividade (<i>priming</i>).
	IL-8 (expressão sérica aumentada na UCE)	Atua como quimioatratante para linfócitos T, basófilos, eosinófilos, células NK, e neutrófilos.
	IL-9 (expressão sérica aumentada na UCE)	Atua como fator de crescimento de mastócitos e linfócitos T; inibe citocinas tipo Th1 e promove proliferação de linfócitos CD8+ e mastócitos.
	IL-10 (expressão sérica aumentada na UCE)	Inibe a função de células Th1 e Tc1; ativa linfócitos B e induz a produção de autoanticorpos pelas células B.
	IL-12	Recrutamento de linfócitos T CD8+; indução de respostas de linfócitos Th1.
	IL-13 (expressão sérica aumentada na UCE)	Ativação de mastócitos e eosinófilos; maior sobrevivência dos eosinófilos.
	IL-16	Recrutamento de linfócitos T e migração de células dendríticas.
IL-17A (expressão sérica aumentada na UCE)	Indução de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, com recrutamento de neutrófilos.	
IL-18	Migração de células dendríticas.	

Tabela 3 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Quimiocinas	IL-25 (expressão aumentada nas lesões de UCE)	Indução de respostas Th2 e inibição de respostas Th1 e Th17; indução da produção de IgE e IgG1, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.
	IL-31 (expressão sérica aumentada na UCE)	Indução de IL-6 e IL-8, CXCL1, CXCL8, CCL2 e CCL8 nos eosinófilos.
	IL-33 (expressão sérica aumentada na UCE)	Aumenta estimulação alérgica de mastócitos e basófilos; induz a produção da IL-31 nos mastócitos; aumenta expressão de integrina nos basófilos e eosinófilos levando-os à pele; promove maturação dos mastócitos.
	TNF- α (síntese “de novo”: expressão sérica aumentada na UCE)	Promove ativação de células endoteliais, proliferação de linfócitos T efetores, aumenta a expressão de ICAM-1 nos eosinófilos permitindo que migrem para a pele; ativação de monócitos e macrófagos, recrutamento de neutrófilos e proliferação de linfócitos T.
	GM-CSF	Determina migração de células dendríticas para os linfonodos.
	CCL1	Recrutamento de células T e monócitos.
	CCL2	Recrutamento de células T, monócitos, migração d e neutrófilos.
	CCL3	Recrutamento de células T e monócitos.
	CCL4	Recrutamento de células T e monócitos.
	CCL5	Recrutamento de células TCD8 + monócitos, basófilos, eosinófilos, células NK e células dendríticas.
	CCL7	Recrutamento de células T monócitos, basófilos, eosinófilos, células NK, células dendríticas imaturas e células hematopoiéticas progenitoras.
	CCL18	Recrutamento de células T naïve, linfócitos T CD4 + e CD8 + , linfócitos T de memória, linfócitos B e células dendríticas imaturas.
	CCL20	Recrutamento de linfócitos B, linfócitos T efetoras de memória, recrutamento de células dendríticas CD11b + .
	CXCL1	Recrutamento de neutrófilos.
	CXCL2	Recrutamento de neutrófilos, basófilos e eosinófilos.
CXCL3	Recrutamento de neutrófilos.	
CXCL8	Recrutamento de neutrófilos e linfócitos T CD4 + .	
XCL1	Migração de células dendríticas e apresentação cruzada de antígenos.	
CXCCL1	Recrutamento de monócitos e linfócitos T e aumento de sobrevivência delas.	

Na avaliação dos dados do sistema nacional de saúde coreano entre 2002 e 2013, com amostra populacional de 1.025.340 de indivíduos, 4,8% foram identificados com urticária, o que determinou sua taxa de incidência anual variando de 45,7 a 82,5 por 100.000 pessoas-ano.⁷ Nesse estudo, entre todos os doentes com urticária, 6,1% foram identificados com evolução para UC. Dentre estes, 46,6% já tinham previamente UC, quando foram diagnosticados pela primeira vez com urticária. Os restantes tiveram UA no seu primeiro diagnóstico, mas desenvolveram UC subsequentemente, quando a doença recorreu, depois de 614 dias em média.⁷ No período de 5 e 10 anos, as taxas de incidência acumulativa de UC entre todos os doentes que tiveram urticária foi entre 6,3% e 7,8%, respectivamente, e cerca de 50% dos pacientes com UC apresentaram remissão depois de 11 meses de doença, com taxas de remissão da UC entre 52,6% no primeiro ano de doença, 78% no terceiro ano e 89% em cinco anos.⁷

Maior renda financeira foi associada a maiores taxas de remissão da UC.⁷ Além disso, o estudo demonstrou que vários outros fatores clínicos interferiram na progressão para UC, conferindo maior risco: idade ≥ 10 anos, sexo masculino, residência urbana e doença tireoidiana autoimune. As mulheres foram mais acometidas por UA em relação aos homens, quando dentro das faixas etárias entre 20–44 anos e 45–64 anos, o que pode estar ligado ao estrogênio, que estimula a imunidade humoral.⁷

Quanto à duração média da UCE, nos pacientes com idades ≥ 12 anos, estima-se duração de cinco anos, aproximadamente, embora possa persistir por períodos mais longos em casos graves.⁸ Em uma revisão que englobou oito estudos observacionais e duas revisões, a fim de determinar a duração do curso da UCE e as taxas de remissão da doença, demonstrou-se média de idade entre 34 a 68 anos e proporção de mulheres entre 61% a 80%.⁸ A proporção de doentes que alcançou remissão da UCE dentro do primeiro ano de doença variou entre 21% e 47%, enquanto as taxas de remissão relatadas no quinto ano de doença foram entre 34% e 45%.⁸ Com base em uma remissão da UCE de quatro semanas consecutivas, as taxas de remissão acumulativas variaram de 9% a 38% no primeiro ano, de 29% a 71% no quinto ano de doença e de 52% a 93% no vigésimo ano da UCE.⁸

Em outro estudo prospectivo com 685 pacientes (> 12 anos) com UCE na Colômbia, obteve-se prevalência acumulada de remissão em cinco anos de 59,1%; a recorrência foi de 17,1%, e a persistência da UCE em 11,6%. A presença de prurido crônico sem urticárias ou angioedema ocorreu em 12,2% dos doentes. Houve maior probabilidade de a UCE persistir em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo (HR=0,43; 95% IC 0,29–0,60) e a cada ponto maior no escore de gravidade UAS7 (HR=0,93; 95% IC 0,92–0,95).⁹

Assim, em relação ao curso natural da doença, urticária é condição que acometerá cerca de 10% a 20% da população mundial em algum momento de suas vidas. Há consenso de que a UA espontânea é frequente, porém seja muitas vezes associada com infecções das vias aéreas superiores, tendo, a maioria delas, curso autolimitado, e menos de 10% evoluem para UC, embora alguns estudos indiquem maiores taxas.^{7,10,11} A UC, por sua vez, persiste por períodos maiores que um ano na maioria dos pacientes, determinando elevado comprometimento da qualidade de vida, ocasionando

comorbidades psiquiátricas e sistêmicas, além de acarretar elevado custo ao sistema de saúde.^{7,8,10,11}

Base genética e epigenética

A UC é doença multifatorial, em que a reação de hipersensibilidade é fundamentada por uma base genética e epigenética que infligem suscetibilidade.

Em relação aos antígenos de histocompatibilidade, o HLA-Bw35 foi associado à UC e a outras doenças endócrinas na população japonesa.¹² Linfócitos T CD4+ do infiltrado, assim como o endotélio vascular, glândulas sudoríparas e nervos expressam HLA-DR.^{13–15}

Em pacientes caucasianos com UCE, encontrou-se forte associação com o HLA-DRB1*04 (HLA-DR4) em doentes que manifestaram atividade liberadora de histamina no soro, demonstrando que, apesar de heterogênea, a UC apresenta patogênese autoimune em um subgrupo de doentes.¹⁶

Em uma amostra de chineses, pacientes com UCE tiveram metilação menor em 439 genes, com 86,5% destes hipometilados, especialmente no cromossomo 6, sugerindo comportamento autoimune, semelhante a doenças como artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus. O estudo também identificou que a via dos esfingolipídios, particularmente a esfingosina-1-fosfato (S1p), pode estar envolvida na UCE, pois a hipometilação aumenta sua produção, influenciando a inflamação e a resposta imunológica. De fato, a prevalência de doenças autoimunes em pacientes com UCE é alta, e muitos apresentam anticorpos específicos e histórico familiar de autoimunidade.^{17,18}

Em condições homeostáticas, os níveis de S1p são baixos nos tecidos, porém mastócitos podem liberar S1p em resposta a estímulos, o que aumenta a permeabilidade capilar e recruta células imunes, contribuindo para a inflamação alérgica. A S1p, através do receptor s1p1, promove a diferenciação de células-T em Th17 e pode polarizar linfócitos para o imunofenótipo Th2, além de suprimir a diferenciação de células tímicas e extratímicas T-reguladoras (LTreg), conduzindo à inflamação crônica.¹⁹ O efeito autócrino da s1p nos receptores sip2 nos próprios mastócitos conduz a degranulação.¹⁹

Em um estudo tipo GWAS, a UCE foi associada a SNPs nos genes *TDGF1*, *HLA-G*, *PTPN22*, *LILRA3*, *IGHG1/IGHG2*, que explicam 8,07% da hereditariedade da UCE no ponto estimado de prevalência da doença de 0,5% a 1% na população geral, e os três primeiros estão associados a fenótipos autoimunes da UCE.²⁰ Essas alterações fundamentam a ativação dos macrófagos na patogênese da UCE.^{20,21}

O gene *TDGF1* aumenta a atividade fagocítica dos macrófagos e estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias por meio da via NF-Kb.^{20,22} O fator de transcrição c-Maf determina a produção de IL-10 pelos macrófagos de fenótipo tipo 2 (macrófagos M2), auxiliando a perpetuação da inflamação mediada pelos linfócitos Th2, os quais mantêm o processo inflamatório e contribuem para a cronicidade da urticária.^{20,21} O gene *HLA-G* identificado entre os alelos de SNPs relacionados à UCE codifica o HLA-G, uma molécula HLA de classe I que induz imunotolerância suprimindo as funções de células NK, células T CD4+ e CD8+ e células dendríticas, de modo que entre pacientes com rinite alérgica e asma observam-se níveis elevados do

HLA-G solúvel, que se correlaciona com IgE sérica específica a alérgenos.^{20,23}

Dois estudos evidenciaram associação de UCE e doenças autoimunes com os genes *CRTH2*²⁴ e *Orai1*.²⁵ Outros estudos indicaram relação entre UCE e os alelos HLA-DRB1*04,²⁶ HLA-DRB1*01, HLA-B44 e HLA-DRB1*15,²⁷ TGF- β 1,²⁸ PTPN22 (fator que regula a produção de IgG anti-TPO e anti-TG)²⁹ e IL-2.³⁰ Em particular, a presença da associação da UCE com os genes *CRTH2* e *TGF- β 1* se relaciona a casos associados com asma alérgica/atópica, e com HLA-DRB1*01, HLA-B44 e HLA-DRB1*15 com doenças autoimunes, mas não doença atópica.²⁰

Em estudo com linhagem-1 de mastócitos humanos (HMC-1) *knocked down*, após incubação com trombina para mimetizar a patogenia da UCE, Fang et al.³¹ observaram a relevância dos genes *CCL2* (*chemokine C-C motif ligand-2*) e *CH25H* (*cholesterol 25-hidroxilase*) e da via da sinalização do fator de necrose tumoral.

Em outro estudo GWAS, identificaram-se dois *loci* associados ao risco de UCE: HLA-DQA1 e ITPKB. O inositol 1,4,5-trifosfato quinase B (ITPKB) é parte de uma família de quinases que fosforiliza o inositol, como um segundo mensageiro na via sinalizadora do cálcio.³² A regulação do inositol-1,4,5 está envolvida na sinalização neuronal e função imune, incluindo a degranulação dos mastócitos e basófilos, sugerindo que o ITPKB possa atuar na perda de tolerância na UCE e potencializar as respostas de secreção dependentes de cálcio nos mastócitos.³²

Com base nesses modelos, estimulados majoritariamente por fatores exógenos, uma pequena parcela dos doentes com forma aguda de urticária, sob ação de fatores endógenos (como aspectos genéticos e epigenéticos) interagem no espectro fenotípico da UCE, no qual diferentes HLAs e polimorfismos gênicos determinam quebra da tolerância imune, com predisposição à doença e associação com outras condições autoimunes que, em conjunto, determinam o pano de fundo da patogênese da doença (fig. 2).

Patogênese

A patogênese da UCE é centrada na atividade dos mastócitos, cuja degranulação na pele e subcutâneo/submucosas determinará a formação de urticárias e angioedema e do seu sintoma cardinal, o prurido. Assim, a UCE é considerada doença dependente de mastócitos, com a coparticipação de basófilos e outros elementos celulares que são atraídos à pele, envolvendo diferentes mecanismos imunes como autoimunidade, inflamação, fatores de coagulação e ativação de receptores de membrana dos mastócitos (figs. 3 e 4), os quais ocasionam inflamação crônica.^{10,32}

Diversos autores classificam a UCE como doença autoimune, em virtude dos achados genéticos e da coexistência de outras doenças autoimunes.³²

Em 1946, Malmros³³ descreveu o primeiro achado do que é denominado um fenômeno de "autorreatividade" em pacientes com UC, quando injetou o próprio soro (soro autólogo) de seis pacientes com UC, como em um teste intradérmico, e observou a formação do eritema e urtica dentro de 30 minutos da injeção, sugerindo transferência passiva de anticorpos. Posteriormente, em 1986, evidenciou-se que

sete de 12 testes de soro autólogo de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) reinjetados via intradérmica produziram eritema e urtica no local da injeção.³³⁻³⁵

Nas últimas décadas, consideráveis descobertas foram reveladas sobre os mecanismos que envolvem a ativação dos mastócitos, com a descrição de novos receptores de ativação e inibição expressos na sua superfície da membrana celular.³⁶ A maioria dos progenitores dos mastócitos já expressa em sua membrana o receptor c-Kit e o Fc ϵ RI, os quais são fundamentais para a sobrevivência e a atividade dessas células.³⁶ Diferentes citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, tais como IL-4, IL-5, IL-6, IL-15, TNF- α , CCL-2 e molécula de adesão de células vasculares (VCAM-1) liberadas no microambiente tecidual regulam a expansão, o endereçamento e a maturação dos precursores mastocitários. No entanto, a ligação do *stem-cell factor* (SCF) ao receptor c-Kit permanece o sinal mais potente da diferenciação, proliferação e sobrevivência dos mastócitos.³² Diferentes autores descreveram a presença de autoanticorpos de classe IgG e IgM direcionados contra a IgE e/ou sua subunidade alfa do receptor de membrana (Fc ϵ RI α),³⁷⁻⁴⁰ além de basopenia no sangue periférico desses doentes.

Posteriormente, avanços conduziram a compreensão da existência de dois mecanismos autoimunes principais, que determinam a denominada "autorreatividade" nos doentes com UCE: a autoimunidade do tipo I (ou autoalérgica, UCEaa), principalmente mediada por IgE específica a autoantígenos (peptídeos endógenos),⁴¹ com IgE direcionada contra a tireoperoxidase sérica, e o tipo IIb de autoimunidade (UCE autoimune, UCEai), mediada pela IgG,³⁸ e em menor extensão também pela IgM e IgA, direcionadas contra a IgE ou o receptor Fc ϵ RI α , expresso em mastócitos e basófilos.³²

Ambos os mecanismos (endótipos) sugerem o princípio em comum de a UCE ser doença autoimune fundamentalmente, e não influenciada por agentes/fatores exógenos.⁴² No entanto, a observação de que os autoanticorpos não são sempre detectados em pacientes com UCE indica que outros mecanismos, além da autoimunidade, quer sejam imunológicos ou não imunológicos, estão envolvidos na patogênese, contribuindo na compreensão de diferentes fenótipos da UCE.³²

O tipo I/UCEaa é inerente à existência de anticorpos IgE a vários antígenos atualmente reconhecidos, como a tireoperoxidase ou peroxidase tireoideana (TPO), tireoglobulina (TG), TF, peroxidase eosinofílica (EPO), DNA dupla hélice (dsDNA), proteína catiônica eosinofílica (ECP), interleucina-24 (IL-24) e IgE anti-Fc ϵ RI.^{11,42,43} Os autoantígenos mais comuns são a TPO e a IL-24, e IgE-antiTPO e IgE-antiIL-24 demonstram *in vitro* ativação de mastócitos e/ou basófilos.^{42,44,45} IgE anti IL-24 é presente em torno de 70% a 80% dos doentes com UCE, e sua concentração sérica nos doentes com UCE se correlaciona com a atividade da doença.⁴⁴

Quando se utilizou o soro autólogo do paciente (auto-hemoterapia) como tratamento da UCE, o teste do soro autólogo (ASST) tornou-se negativo em 28% e 34% dos doentes, respectivamente nas semanas 9 e 21, porém sem correlação com a resposta global ao tratamento, uma vez que houve redução de pouco mais que 50% das doses de anti-histamínicos necessárias ao tratamento da UCE em relação ao período anterior à auto-hemoterapia.⁴⁶ A ativação

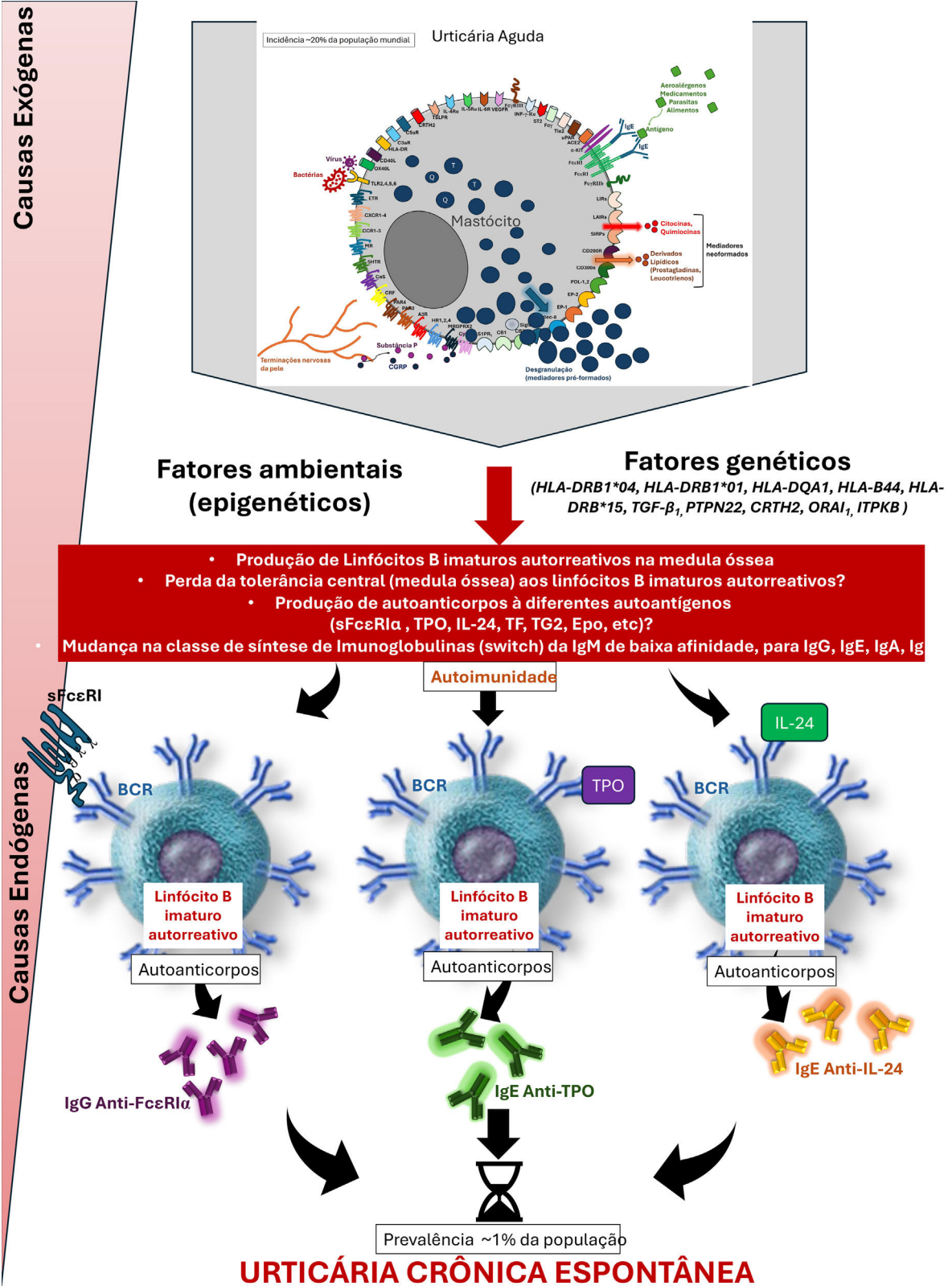


Figura 2 Principais mecanismos epigenéticos e genéticos envolvidos na urticária aguda em sua evolução para urticária crônica espontânea.

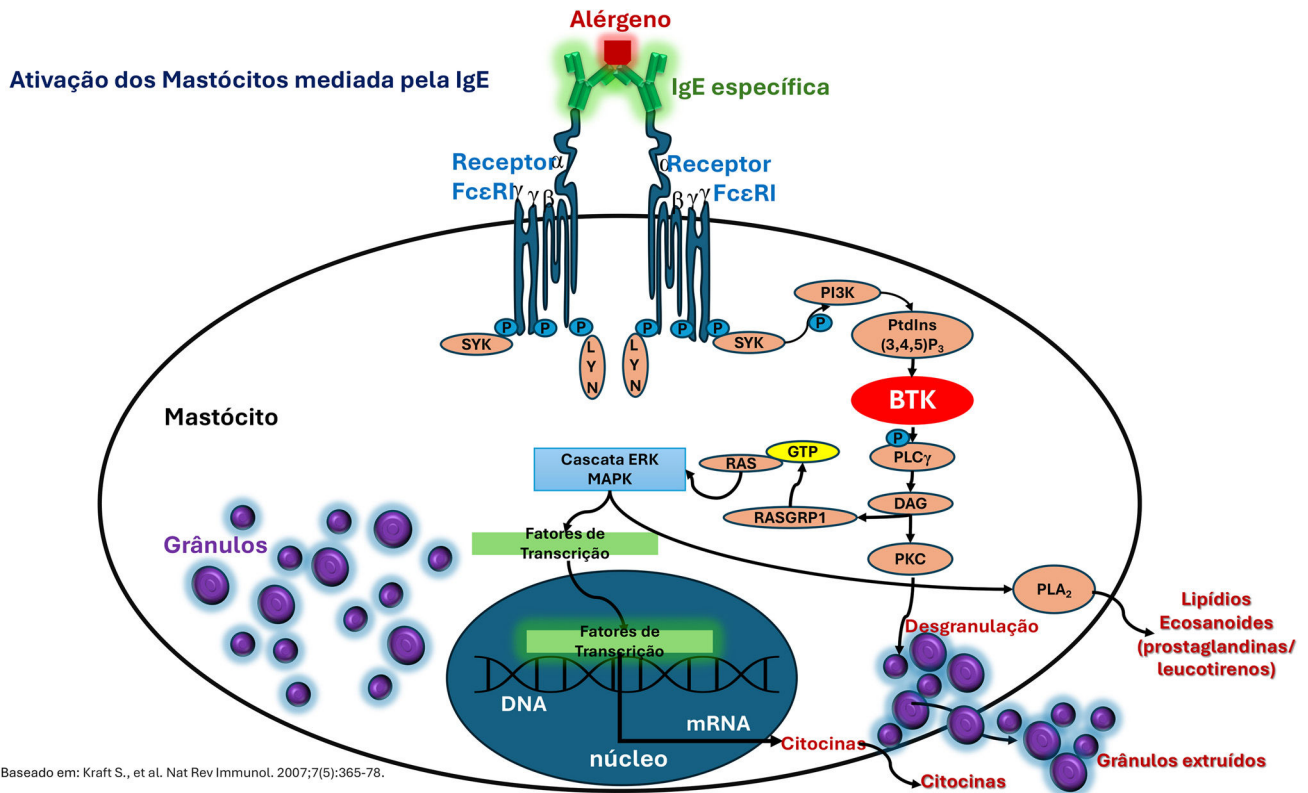


Figura 3 Ativação e degranulação dos mastócitos frente a antígenos externos em reações IgE-mediadas fora do contexto de urticária crônica espontânea: IgE específica a um dado alérgeno, ligação da mesma aos receptores contíguos FcεRI, na membrana mastocitária, e eventos de sinalização intracelular intermediados pela tirosina quinase de Bruton (BTK). O fenômeno culmina com a degranulação dos mastócitos e síntese de mediadores neoformados.

seletiva de mastócitos na pele pelos autoanticorpos IgE pode ser explicada pela ocorrência de certos autoalérgenos, expressos quase que exclusivamente na pele, como a IL-24 e a reação cruzada com certas proteínas como a TPO (ausente na pele) e a EPO (expressa na pele).⁴²

O tipo IIb/UCEai ocorre sob a forma de IgG anti-FcεRIα em cerca de 20% a 50% dos pacientes.^{11,47} Esses autoanticorpos ativam mastócitos e basófilos (p. ex., via IgE e FcεRI), porém estão presentes em 8% dos pacientes com UCE quando critérios estritos são aplicados, o que inclui a presença da tríplice positividade dos seguintes exames: ASST, imunoenensaio para autoanticorpos IgG e teste de ativação de basófilos (BAT).⁴⁷ O tipo IIb de UCEai caracteriza-se pela presença de atividade elevada da doença (UAS7 elevado), concomitância com outras doenças autoimunes (como tireoidite de Hashimoto), baixos níveis séricos da IgE total, níveis elevados de anticorpos IgG anti-TPO, basopenia (< 10 células/μL) e eosinopenia (< 50 células/μL),⁴⁸ no sangue periférico e pobre resposta terapêutica aos anti-histamínicos, resposta ruim ou resposta parcial ao omalizumabe, além de boa resposta terapêutica à ciclosporina.⁴⁷ No mecanismo IIb demonstrou-se a presença de IgG (subtipos IgG₁ e IgG₃) em 24% dos doentes avaliados, e mais da metade dos doentes tem IgM (60%) ou IgA (5%) contra o receptor FcεRI (mais comum), quando esses anticorpos foram pesquisados pelo método de ELISA e contra a IgE.^{42,49} Na prática clínica, recomenda-se avaliar a relação entre níveis séricos da IgG anti-tireoperoxidase/IgE sérica total, a qual nesses doentes pode resultar em valores > 15,

como avaliação da existência de UCEai (tipo IIb), uma vez que níveis séricos de IgE total < 40 UI/mL são frequentemente observados.⁵⁰

Na verdade, muitos pacientes com UCE apresentam coexistência de autoanticorpos auto-IgE e IgG (coexistência dos mecanismos tipo I e tipo IIb), o que indica sobreposição entre esses dois endótipos.^{43,51} No Brasil, 38% dos doentes com endótipos do mecanismo tipo I, 51% com endótipos de mecanismo tipo I e IIb concomitante, 9% com endótipos IIb e 2% de doentes que não preencheram critérios para qualquer endótipo.⁵¹ Assim, a sobreposição dos mecanismos de autorreatividade na UCE, tipos I e IIb, com IgG e IgE anti-TPO, pode coexistir em um mesmo paciente, porém os doentes com UCEai com ou sem coexistência com UCEaa são pacientes em geral mulheres, com níveis de autoanticorpos antiperoxidase maiores (tanto IgG quanto IgE anti-TPO), e demonstram maior impacto negativo na qualidade de vida, enquanto os doentes com UCEaa sem associação com UCEai são indivíduos mais jovens.^{36,52} No entanto, considerando diferentes estudos, menos de 35% dos pacientes com UCE não terão qualquer autoanticorpo (endótipo não autoimune).^{51,52}

Além dos autoanticorpos, outro fator envolvido na amplificação da degranulação mastocitária é a ativação do sistema complemento pela via alternativa. Isso é particularmente relevante no mecanismo de UCE tipo IIb, no qual, após a ativação do FcεRI na membrana dos mastócitos pela IgG-anti-FcεRI, ocorre a geração do C5a (anafilatoxina) e este

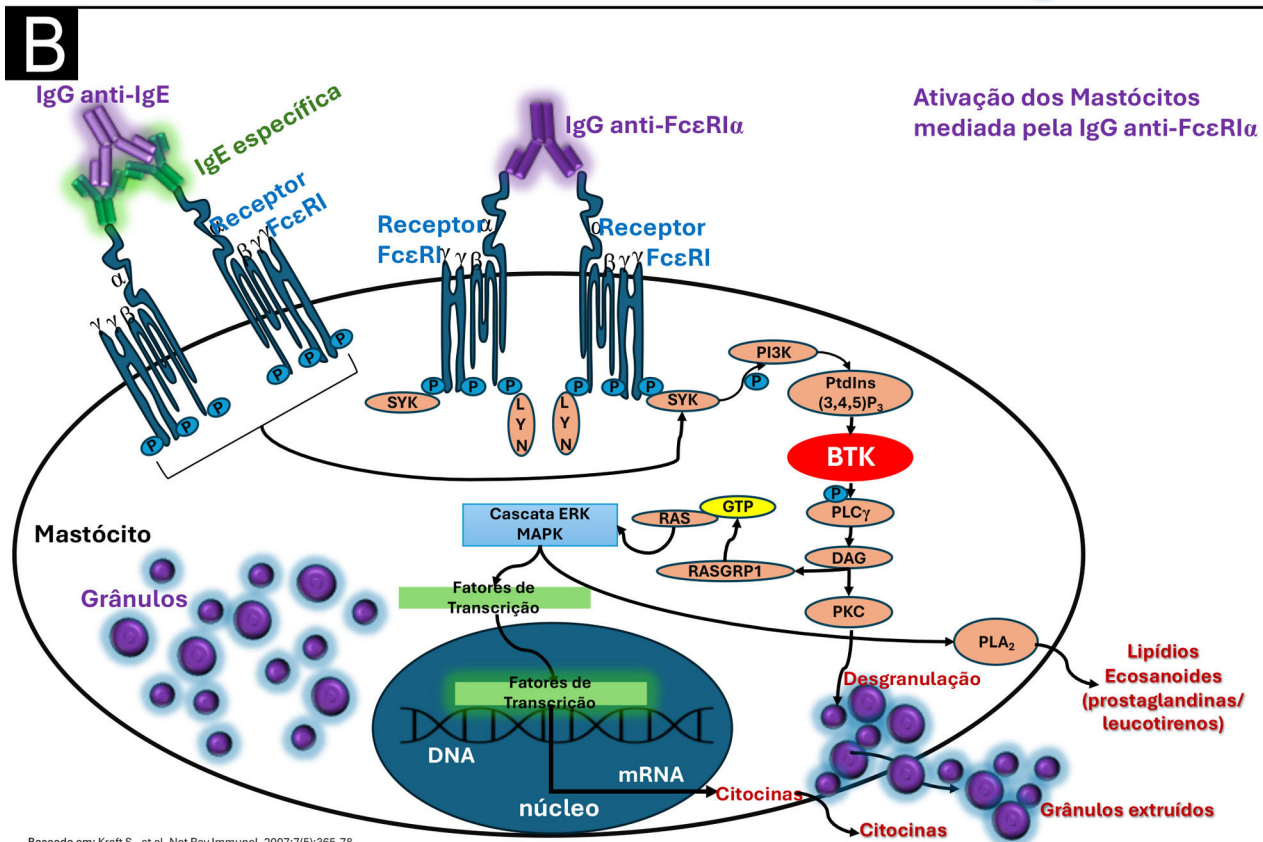
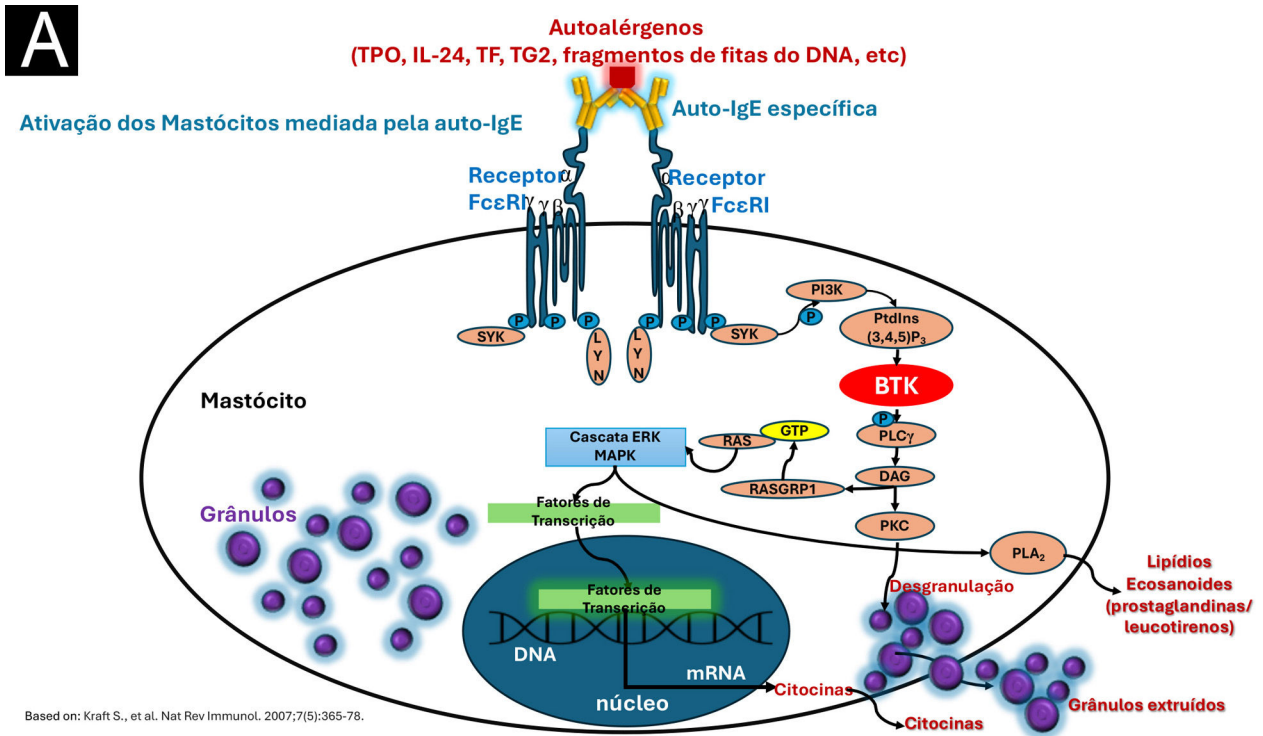


Figura 4 (A) Mecanismo de autoimunidade do tipo I (autoalergia), com a participação de autoanticorpos IgE contra autoantígenos circulantes. (B) Mecanismo IIb (autoimunidade) mediado pela presença de autoanticorpos de classe IgG, eventualmente IgM e IgA contra a subunidade alfa do receptor de alta afinidade à IgE (FcεRIα) nos mastócitos e basófilos, ou contra a IgE do paciente, circulante ou ligada aos receptores FcεRI. Em ambos os mecanismos ocorre a degranulação mastocitária e síntese de mediadores neoformados por meio da ativação de vias de sinalização específicas de sinalização intracelular e nuclear, as quais têm em comum a ativação da tirosino-quinase de Bruton (BTK).

atua como ligante do receptor C5aR expresso apenas nos mastócitos da pele, e exacerba a degranulação mastocitária, agravando e amplificando a UCE, o que torna a pele o órgão alvo na UCE pela expressão única do C5aR, sensibilizando-a em processos inflamatórios e autoimunes.³⁶

A compreensão da patogênese da UCE permitiu esclarecer a ação de agentes terapêuticos, como o anticorpo monoclonal omalizumabe, direcionado contra a IgE humana, sequestrando-a e suprimindo a expressão dos seus receptores de membrana (FcεRI) nos mastócitos e basófilos, de modo que ocorre diminuição da densidade de antígeno para o qual a IgG anti-FcεRI é direcionada, com consequente diminuição da sinalização da degranulação dos mastócitos e basófilos.⁵³ Consequentemente, a ligação cruzada (*cross-linking*) entre dois receptores FcεRI contíguos na membrana celular, um passo necessário à degranulação, é reduzida.⁵³ Além disso, com a ativação do complemento via alternativa, que é ocasionada pela agregação das IgG₁ e IgG₃ ao antígeno FcεRI, responsável pela ativação do complemento, com o uso do omalizumabe, diminuiu-se a expressão do FcεRI na membrana celular dos mastócitos, o que reduz a interação IgG-anti-FcεRI e o antígeno receptor, diminuindo consequentemente a geração de C5a e sua ligação nos receptores C5aR na membrana dos mastócitos cutâneos, silenciando os sinais de potencialização da ativação dessas células protagonistas da UCE.⁵³

Além dos receptor FcεRI, os mastócitos podem ser ativados por outros receptores de ativação em sua superfície, incluindo o receptor X2 acoplado à proteína G relacionado ao Mas (MRGPRX2), receptor C5Ra, receptores de proteases ativadas (PAR₁ e PAR₂, que têm como ligantes a tripsina, triptase, trombina e o complexo FVIIa/FXa/TF), de molécula homóloga a receptores de quimioatração expressa em células Th2 (CRTh2) e receptores de citocinas (ST2, para a IL-33; receptor IL-4Rα para a IL-4, entre outros como para IL-5, IL-6, IL-15, IL-25, linfopoiétina do estroma tímico [TSLP] e TNF-α) e o receptor c-Kit.³⁶

A diversidade de receptores dos mastócitos (FcεRI, MRGPRX2, PAR₁ e PAR₂, CRTh2, c-Kit [CD117] e receptores para várias citocinas e histamina H1 e H4) tornam essa célula capaz de ser submetida a um estímulo que influencia uma resposta subjacente (*priming*).¹¹ A ativação do FcεRI envolve várias proteínas de sinalização intracitoplasmáticas (p. ex., a LYN, tirosina quinase esplênica [SYK] e tirosina quinase de Bruton [BTK]), as quais promovem sinais de fosforilação subsequentes em outras proteínas e induzem a ativação dos mastócitos e sua degranulação.¹¹ Assim, o primeiro passo da sinalização mediada pelo FcεRI é a fosforilação da cadeia beta FcεRI (FcεRIβ-chain) e cadeia gama (FcεRIγ-chain) pela proteína LYN, seguida da ativação do SYK e da BTK.¹¹ Dessa maneira, a BTK citossólica é a reguladora central positiva da ativação e produção de citocinas pelos mastócitos em estímulos mediados pelo FcεRI.¹¹ Além de sua função na ativação mastocitária, a BTK é necessária para a via de sinalização dos receptores de células B (BCR) e subsequente síntese de anticorpos.¹¹

Além dos receptores de membrana que ativam os mastócitos, essas células têm receptores inibidores da sua função, tais como o CD200R, CD300a, FcγRIIb e a lectina 8 imunoglobulina-símile ligante do ácido siálico (siglec-8), os quais podem bloquear sua ativação e interação com outros ligantes.¹¹

De interesse crescente é o receptor MRGPRX2, um receptor acoplado à proteína G com sete domínios transmembrana, altamente expresso em mastócitos de pacientes com UCE e exacerbadamente regulado nas formas graves da doença, participando de mecanismos de degranulação denominados pseudoalérgicos/neurogênicos.³⁶ Sua ativação ocorre por vários mediadores, incluindo o composto 48/80, mediadores derivados de eosinófilos (proteína básica principal, MBP e EPO), neuropeptídeos (como substância P, peptídeo intestinal vasoativo, VIP), peptídeos da defesa inata do hospedeiro (catelecidina), pequenas moléculas de medicamentos (antagonistas da nicotina e drogas bloqueadoras neuromusculares), opioides, antibióticos (vancomicina, ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) e meios de contraste iodados, todos envolvidos no desenvolvimento e na exacerbação da UCE. Após a ativação do MRGPRX2 ocorre aumento do cálcio no citosol do MC, mediando canais de Ca²⁺, Gai, Gaq, sinal extracelular regulado por quinase, PI3K/AKT e fosfoinosítide fosfolipase Cγ com degranulação subsequente e liberação posterior de citocinas.³⁶ A comunicação entre eosinófilos e mastócitos independente de mecanismos relacionados à IgE pode ocorrer na UCE, em virtude de MBP e EPO que se ligam aos receptores MRGPRX2, contribuindo na manutenção das lesões na UCE.³⁶

Os mastócitos cutâneos cronicamente expostos a IL-33 (alarmina) têm sua degranulação mediada pelos FcεRI atenuada, porém IL-33 é capaz de sensibilizá-los a maior reatividade aguda aos ligantes do receptor MRGPRX2.³⁶ A IL-33 tem sua meia-vida reduzida pela ação de proteases e histamina liberadas na degranulação, o que constitui *feedback* negativo, controlando suas ações.³⁶

Inflamação e coagulação na UCE

Alguns pacientes com UCE demonstram características de inflamação crônica, incluindo aumento no número dos mastócitos, aumento de eosinófilos, basófilos e outros elementos celulares infiltrando a derme, aumento de expressão de citocinas, neovascularização e aumento da expressão de moléculas de adesão vascular.¹⁰ No entanto, vários outros tipos de células também participam da patogênese, o que pode ser inferido pela resistência a vários medicamentos direcionados aos mastócitos.⁴² O maior número de mastócitos na pele de pacientes com UCE se relaciona com urticária mais ativa, de modo que também os doentes com UCE em atividade apresentam maior número de mastócitos na pele, comparados aos pacientes com UCE em remissão e aos controles sadios.⁵⁴

Histopatologicamente, mais de 90% dos pacientes com UCE apresentam infiltrado celular perivascular, não necrotizante e sem evidência de deposição de imunoglobulinas ou complemento, com aumento proeminente de células mononucleares acompanhadas por aumento em nove vezes o número de mastócitos com sinais de degranulação. Os autores especulam que a UCE seria uma doença tipo "reação alérgica", mesmo sem um antígeno identificável. Além disso, a infiltração de células mononucleares e eosinófilos no ambiente perivascular da derme sugeriria imunopatologia molecular na UCE semelhante às reações alérgicas de fase tardia.⁵⁵ Também nesse estudo, os autores

identificaram que o infiltrado perivascular nas urticas era constituído por 47% de linfócitos T e 22% de monócitos.⁵⁵

Há diferentes citocinas, moléculas de adesão celular, quimiocinas e enzimas aumentadas no sangue de doentes com UC (UCE, dermatografismo sintomático, urticária ao frio, urticária ao calor, urticária colinérgica e de pressão tardia), em relação aos controlos saudáveis, como: TGF- β 1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL12p70, IL-13, IL-17, IL-18, IL-18 BP, IL-21, IL-23, IL-31, INF- γ , TNF- α , TNF- β , CCL5/RANTES, sICAM-1, sVCAM-1 e atividade da transglutaminase-2 (TG2).⁵⁴

Foram avaliados os níveis séricos da IL-33 e da TSLP em 50 doentes com UCE e 38 controlos saudáveis, e observou-se elevação no soro dessas alarminas nos doentes, inclusive com correlação entre os níveis da IL-33 e os escores de UAS7 e DLQI, concluindo que a IL-33 possa ser um biomarcador de diagnóstico e prognóstico na UCE.^{56,57}

Além do aumento no número de mastócitos (CCL3+) nas urticas de doentes com UCE, observa-se infiltrado perivascular de linfócitos CD4+/CCR5+, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e macrófagos (em sua maioria de fenótipo M2), contribuindo para amplificar o estado inflamatório da doença.^{21,36,42,54,55,58} Nesse contexto, as citocinas detectadas na pele com urticas (pele lesional) indicam padrões de resposta imune inflamatória tipo 1 (INF- γ) e tipo 2 (IL-4, IL-5); a inflamação tipo 2 é mantida pela produção de alarminas (IL-25, IL-33, TSLP), que são mediadores do sistema imune inato, especialmente envolvidos nas respostas alérgicas.^{36,56}

Originalmente, a presença de células T CD4+ autorreativas no sangue de doentes com UCE, direcionadas especificamente ao antígeno Fc ϵ R1 α , geraram a primeira evidência da sequência de eventos autoimunes na UCE, sendo tal como em outras doenças autoimunes: seu início relacionado à ativação de células-T autorreativas, estimuladas pelo INF- γ (reação inflamatória tipo 1, com participação inicial de células T CD4+ tipo Th1), de modo que as células T autorreativas (em resposta ao INF- γ) são detectadas mais precocemente que os autoanticorpos nos doentes com UCE, sugerindo que ambos estão presentes em estágios distintos do curso da UCE.^{59,60} Em paralelo, o eixo IL-23/IL-17 e TNF- α pode contribuir para a manutenção da inflamação na UCE.³⁶

Há aumento de células Th17 e da expressão da IL-17A tanto nas células T CD4+ quanto nos mastócitos na pele de pacientes com UCE grave, nas urticas e na pele aparentemente normal, onde essas células se dispõem em íntima proximidade, respaldando o envolvimento das células T na patogênese da UCE.⁶⁰ Essa observação levou à hipótese de que citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17, e micropartículas derivadas de linfócitos T podem induzir degranulação dos mastócitos, de maneira transitória e de curta duração, a qual pode se resolver espontaneamente, e uma vez que as células CD4+ e mastócitos ativados se disponham próximos uns aos outros, ocorre nova exacerbação da urticária. Esse é uma das explicações para a natureza episódica/transitória do surgimento do eritema e urticas na UCE.⁶⁰

Assim, as células que infiltram a pele na UCE migram do sangue para o compartimento cutâneo em resposta a diferentes fatores quimiotáticos (p. ex., eotaxina, MCP3, RANTES, IL-5, C3a, C5a, TNF, IL-17 e fator ativador de plaquetas [PAF]), liberados pelos mastócitos, células endoteliais ativadas (pela histamina e TNF- α , inicialmente, e

também pela trombina, IL-25, IL-33, VEGF), LTh2, fibroblastos dérmicos e outras células.¹¹ Moléculas de adesão celular, como a P-selectina, E-selectina, ICAM, VCAM e PECAM estão muito expressas nas urticas (pele lesional) dos doentes com UCE em virtude da ação da histamina, triptase e outros fatores.¹¹ Assim, podemos explicar o fato de que 10% a 15% dos pacientes com UCE apresentam eosinopenia e basopenia no sangue periférico, o que ocorre pela migração dessas células do sangue para a pele, o que se associa com a atividade da UCE, presença de autoanticorpos, pobre resposta terapêutica aos anti-histamínicos e ao omalizumabe.¹¹

Nas fases iniciais da formação da urtica, após 30 minutos da injeção do soro autólogo de doentes com UCE, observam-se neutrófilos e eosinófilos na área perivascular da derme (junto aos linfócitos-T), que aumentam em número dentro de 2 horas e diminuem em torno de 48 horas (neutrófilos) ou mais tardiamente (eosinófilos e linfócitos).¹¹ A comunicação entre mastócitos e eosinófilos é relevante na UCE, uma vez que ambos se ativam mutuamente, com eosinófilos liberando SCF estimulando os mastócitos, e estes produzindo IL-5, PAF, TNF e eotaxina (fig. 5).¹¹

Ativação cutânea da cascata da coagulação e do complemento

Os eosinófilos e as células endoteliais da microvasculatura da derme podem expressar o TF em sua superfície, em decorrência de diferentes estímulos, como a histamina, o VEGF, lipopolissacarídeos (LPS), TNF, IL-6, IL-33 e IL-1 β , promovendo ativação da coagulação.¹¹

A coagulação sanguínea tem duas vias principais: a extrínseca e a intrínseca. Na patogênese da UCE a via extrínseca desencadeada pelo TF é relevante em muitos pacientes. Níveis plasmáticos elevados do fragmento 1+2 da protrombina (PF₁₊₂), produtos da degradação da fibrina/fibrinogênio (PDF) e D-dímeros se elevavam no sangue de maneira proporcional à atividade e gravidade dos sintomas da UCE.⁶¹⁻⁶⁴ Quando pequenas quantidades do FVIIa se ligam ao TF na superfície de eosinófilos e de monócitos ativados do infiltrado celular das urticas e ao endotélio ativado na microvasculatura da derme, a via extrínseca da coagulação é ativada no plasma transudado, junto com fosfatidilserina (PS) e Ca²⁺, e ativa subsequentemente os fatores Xa, que converte a protrombina (FII) em FIIa (trombina), a qual gera fibrina (Fia) a partir do fibrinogênio (FI) e, como resíduo, o PF₁₊₂.⁶⁵ A plasmina da via fibrinolítica da coagulação então degrada a fibrina em PDF e D-dímeros.⁶⁵ A fibrina pode estimular receptor *Toll-like* 4 (TRL4) inclusive nos mastócitos.⁶⁵

Embora a ativação da cascata da coagulação ocorra na UCE, é notável que ela ocorre como processo local, com a fibrinólise ativa e sem risco de eventos tromboembólicos.^{65,66} A expressão do TF nas urticas da UCE se deve, assim, aos eosinófilos ativados expressando o TF em suas membranas celulares, e ao TF expresso pelas células endoteliais da derme em resposta à sinergia de duas classes de seus indutores, o grupo 1 (LPS, TNF- α , IL-33, IL-1 β , que ativam a via de sinalização relacionada ao fator nuclear Kappa B, NF- κ B) e o grupo 2 (histamina e VEGF, que ativam a via intracelular ligada à fosfolipase C).⁶⁵ A expressão do TF nas células endoteliais pode ser suprimida pela adenosina (metabólito do ATP).⁶⁵

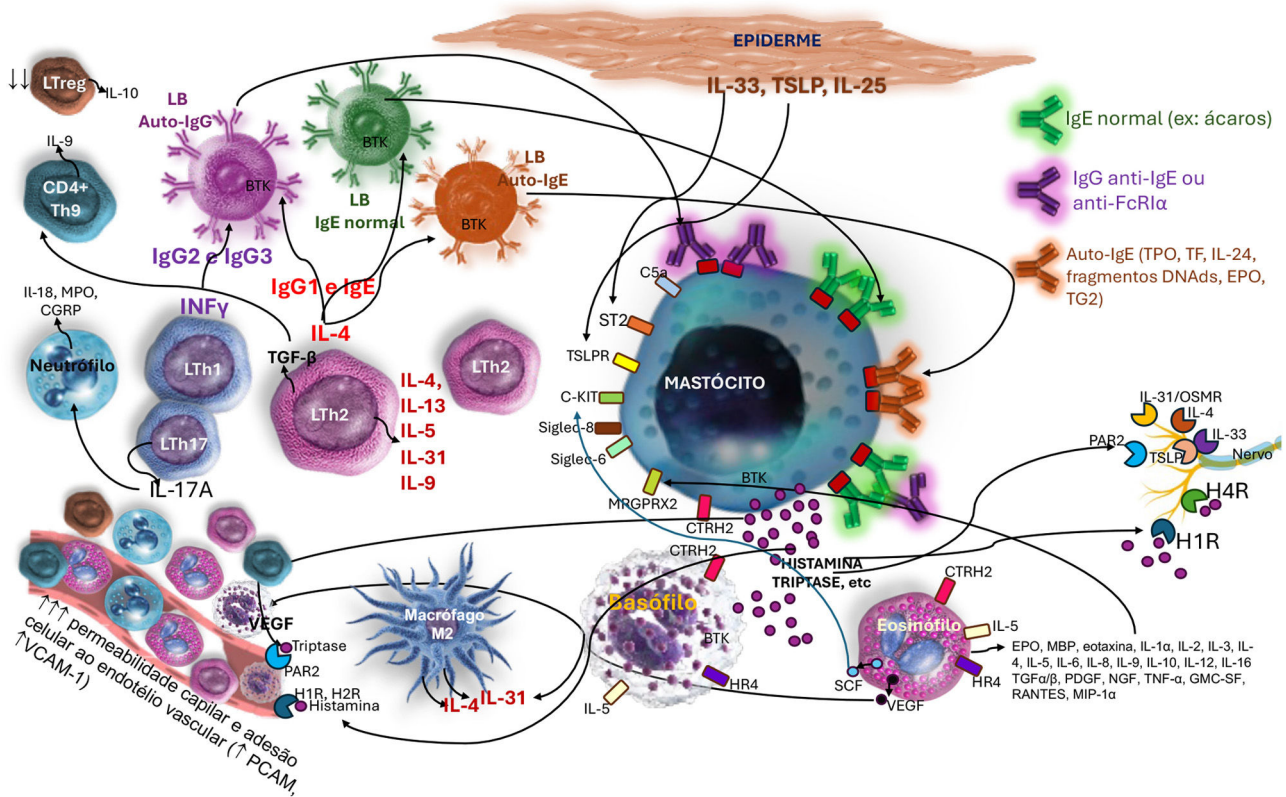


Figura 5 Principais interações inflamatórias entre mastócitos e diferentes elementos celulares na urticária crônica espontânea.

Como eventos subsequentes, ocorre tanto a ativação dos receptores PAR_{1,2,3,4} pelos fatores ativados da via extrínseca da coagulação [FVIIa ativa PAR₂, FXa ativa PAR_{1,2,3} e protrombina (IIa ou FIIa) ativa PAR_{1,3,4}], os quais atuam em diferentes células-alvo como nos mastócitos (onde o PAR₂ se encontra expresso de maneira intensa nas lesões de urticária), estimulando a produção e liberação de mediadores inflamatórios, mitogênese e no endotélio vascular, promovendo hiperpermeabilidade capilar, proliferação, quimiotaxia e diferenciação celular.⁶⁵ Também fatores da coagulação ativados da via extrínseca (FXa, FIIa e plasmina) atuam desencadeando a via alternativa do complemento, convertendo o C3 em complexo C3b + C3a, o qual atuando no C5 gera C5a e C5b, que agem como anafilotoxinas, com o C3a e C5a ligando-se aos seus receptores (C3aR e C5aR) nos mastócitos e basófilos e amplificando a estimulação dessas células.⁶⁵

Microbiota intestinal e urticária crônica

A UCE transcorre com a disbiose intestinal, e sua relevância vem sendo ressaltada na patogênese da doença, supostamente promovendo sinais que reduzam o limiar de ativação dos mastócitos (tais como a IL-33 e os LPS bacterianos) ou estimulam sinais inibidores (ácidos graxos de cadeia curta – SCFAs –, como o butirato e propionato) nessas células.⁶⁷

Os LPS influenciam os limiares de ativação dos mastócitos ou promovem seu *priming* e são produzidos pela microbiota no intestino.⁶⁷ Os SCFAs promovem a integridade da barreira epitelial e de sua função, estabilizando

o fator induzível por hipóxia (HIF), estimulando a expressão de moléculas das zonas de oclusão (*tight junctions*) [occludina-1, *Mucin 2* (MUC-2) e *Zonula Occludens-1* (ZO-1)] e produzindo peptídeos antimicrobianos, protegendo os enterócitos e prevenindo que os LPS alcancem a corrente sanguínea, podendo chegar à pele e se ligarem aos TLR4 nos mastócitos, ativando-os e produzindo mediadores inflamatórios como o TNF- α e a IL-13.⁶⁷ Os SCFAs atuam estimulando a IL-10, com propriedades anti-inflamatórias, e inibem a ativação dos mastócitos após estímulo pela IgE e também sem participação da IgE via regulação epigênica.⁶⁷

Os SCFAs são responsáveis, em parte, por promover a homeostase intestinal e seu balanço imune, sendo produzidos e liberados por *Firmicutes* incluindo *Clostridium leptum* e *Roseburia* spp., os quais regulam o crescimento e a virulência de patógenos entéricos, como *Escherichia coli* e *Klebsiella*, produtores de LPS.⁶⁷ Os SCFAs, como butirato e propionato, podem facilitar a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs), que controlam os LT (CD4+) Th2 e suas citocinas, incluindo a IL-4 e a IL-13, que contribuem para a patogênese da UCE. A elevação da absorção do LPS e redução do SCFAs contribui para uma diferenciação anormal das células T naïve, aumentando a diferenciação delas em LTh2 e LTh17, e menor número de células Th1 e Treg.⁶⁸

Dietas com elevado nível de fibras aumentam os níveis sanguíneos de ácido propiônico, com bloqueio da inflamação alérgica via receptores acoplados à proteína G (GPCR41); butirato e propionato inibem a ativação mastocitária IgE-dependente e não dependente.⁶⁷ Por outro lado, a família *Enterobacteriaceae* (gêneros *Megamonas*, *Dialister* e *Megasphaera*) recuperada de pacientes com UC é um dos

membros pró-inflamatórios da microbiota intestinal desses pacientes. Verifica-se a redução de bactérias das cepas *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, que constituem 90% das bactérias benéficas do intestino.⁶⁸ Assim, a disbiose intestinal é ligada à UCE, bem como a outras doenças cutâneas como psoríase, dermatite atópica e acne.

Em áreas endêmicas, os pacientes adultos com UCE apresentam mais protozoários, apresentando risco elevado de soropositividade para toxocaríase e sensibilização ao *Anisakis simplex*, ambos helmintos Ascarididae, em relação aos controles sadios. Em crianças com UCE, a infecção por *Blastocystis hominis* apresenta importância.⁶⁸ Além dos helmintos, protozoários como *Blastocystis hominis* e *Giardia lamblia* têm a habilidade de produzir elevados níveis de anticorpos IgE específicos contra antígenos no hospedeiro, o que pode resultar em degranulação dos mastócitos do hospedeiro humano.⁶⁸ Além disso, os helmintos rompem as barreiras de proteção do organismo, propiciando resposta imune Th2 e reparação tecidual, inibindo a diferenciação Th1 e encorajando o desenvolvimento de mais Th2, enquanto as células B auxiliam as respostas Th1 produzindo IgG₁ e IgG₃, as quais podem formar imunocomplexos (CIC) com antígenos dos parasitas, ativando anafilotoxinas (C3a e C5a) que atuam nos mastócitos, contribuindo para a urticária. Esses dados demonstram que a composição e alterações do microbioma intestinal e parasitas podem ter impactos significantes na patogênese da UCE.

Patogênese do prurido

O prurido é o sintoma cardinal da UCE. Apesar de os sinais de escoriações serem incomuns entre os indivíduos com a doença, o prazer em coçar a pele é extremamente elevado entre eles, e muito maior quando comparado a outras doenças dermatológicas pruriginosas.⁶⁹

A histamina liberada na degranulação mastocitária e pelos basófilos tem função proeminente na patogênese da urticária e no seu prurido.⁷⁰ As terminações nervosas sensoriais na derme têm vias histaminérgicas (receptores H1 e H4), nas quais a histamina se liga e determina a percepção do prurido. No entanto, com a cronicidade da doença, a via imune Th2, sustentada pelo aumento das citocinas IL-4 e IL-5, ativa os mastócitos e os tornam com limiar reduzido para sua degranulação, via produção de IgE e sua ligação com o receptor FcεRI.⁷⁰ Além disso, tanto IL-31 quanto IL-33 são citocinas de inflamação tipo 2 e cruciais na formação das urticárias e na indução do prurido, uma vez que se ligam a receptores nas vias sensoriais não histaminérgicas dos nervos cutâneos.⁷⁰ Por fim, proteases como a triptase atuam em receptores pruridogênicos nas fibras sensoriais cutâneas (PAR₁ e PAR₂), serotonina (5-HT), além das citocinas IL4, IL-13 e TSLP liberadas pelos mastócitos ativados na UCE. Os basófilos circulantes no sangue periférico em pacientes com UCE sintetizam a IL-31 em resposta a estímulos IgE-dependentes, bem como à própria estimulação com o IL-31, o que, de maneira autócrina, retroalimenta a liberação de IL-4 e IL-13.⁷⁰ Essas citocinas também têm receptores nas terminações neurais sensoriais nas vias não histaminérgicas. Dessa maneira, o prurido na UCE não é apenas histaminérgico, o que é demonstrado pela ineficácia mesmo em doses quadruplicadas dos anti-H1 de segunda geração em

controlá-lo, em parcela significativa dos pacientes, uma vez que a via não histaminérgica do prurido tem marcada relevância.⁷¹

Biomarcadores de atividade da doença e resposta terapêutica

Biomarcadores ou “marcadores biológicos” são características objetivas e quantificáveis de processos biológicos que se referem a uma ampla subcategoria de sinais médicos, os quais são indicações objetivas de uma condição médica ou um processo biológico, patogênico ou de resposta farmacológica a determinada intervenção terapêutica, observadas nos pacientes, as quais podem ser mensuradas de maneira acurada e são reprodutíveis.⁷²

Quanto à UCE, não existem biomarcadores relacionados ao diagnóstico, exceto critérios de definição clínica.^{73,74} Os biomarcadores na UCE podem ser divididos em: (i) biomarcadores clínicos e sorológicos relacionados à atividade da doença/gravidade clínica; (ii) biomarcadores clínicos e sorológicos de resposta ao tratamento. Tais marcadores em UCE continuam sendo estudados por vários pesquisadores, particularmente, as citocinas/quimiocinas e substâncias expressas no sangue dos pacientes^{74,75} (tabela 4).

Em relação à resposta terapêutica, há diferentes marcadores que expressam melhor ou pior resposta⁷³ aos principais agentes terapêuticos propostos na escala do tratamento da UCE pelo Consenso Internacional sobre Urticária em 2022:⁷⁴ (i) anti-histaminicos – pobre resposta terapêutica em pacientes com UAS7 elevado e com comitância da UCE com a UC induzida, positividade do ASST e/ou BAT (*basophil activation test*), PCR e/ou VHS elevados, e/ou níveis séricos dos D-dímeros elevados); (ii) omalizumabe – resposta tardia ou ruim na presença de sinais de autoimunidade, como positividade do ASST e BAT ou FAN; resposta adequada na ausência de autoanticorpos IgG ativadores de basófilos, elevada expressão dos FcεRI nos basófilos e níveis séricos da IgE total elevados; marcadores de efetividade do omalizumabe são representados pelo aumento da contagem dos basófilos no sangue durante o tratamento, diminuição dos valores do D-dímero, PCR e redução do nível sérico da IL-31; (iii) ciclosporina – boa resposta ao tratamento na presença de sinais de autoimunidade, como positividade no BAT e/ou ASST associado com nível sérico baixo da IgE total (< 30–43 IU/mL);⁷⁶ valores elevados de D-dímeros se correlacionam com resposta ruim à ciclosporina.⁷³

Estresse e urticária

A UCE determina impacto negativo significativo na qualidade de vida (QoL); em torno de 40% dos doentes têm DLQI > 10 (comprometimento intenso ou muito grave na QoL), ocasionando consideráveis gastos ao sistema de saúde (907 a 2.084 dólares americanos, anualmente por paciente ao ano, especialmente pelos custos monetários do tratamento).^{76,77} Além da carga de sintomas que a UC impõe ao paciente e à sociedade, ocasionando distúrbios da qualidade de sono, produtividade no trabalho e no estudo, a doença e seu curso de imprevisibilidade elevam as despesas de saúde com medicamentos, visitas ambulatoriais e a prontos-socorros, hospitalizações, exames laboratoriais, que se

Tabela 4 Biomarcadores relacionados a maior atividade/gravidade da urticária crônica espontânea (UCE)[74-77]

Aspectos clínicos	Aspectos hematológicos e/ou sorológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Idade de início da doença mais avançada • Sexo feminino • Presença de angioedema • Baixa resposta a anti-histamínicos • Teste do soro autólogo positivo • Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) • UCE de longa duração 	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem de eosinófilos baixa ($< 0,05 \times 10^9/L$) • Contagem de basófilos baixa ($< 0,01 \times 10^9/L$) • Baixos níveis séricos da vitamina D • Expressão do CD2023c nos basófilos elevada • Níveis elevados de eotaxina • Níveis elevados do VEGF • Níveis elevados da MMP-9 • Níveis elevados da IL-6 • Níveis elevados da IL-18 • Níveis elevados da IL-33 • Proteína C reativa (PCR) elevada • D-dímeros elevados (em metade dos doentes com doença grave) • Anticorpos antitireoide elevados (anti-TPO ≥ 34 kU/L) • Volume plaquetário médio elevado • Velocidade de Hemossedimentação elevada (VHS) • Teste de ativação de basófilos positivo (BAT) • Níveis séricos de adenosina elevados • Atividade elevada da transglutaminase 2

associam consequentemente desequilíbrio emocional, que incluem condições mentais como ansiedade, depressão e estresse, os quais podem contribuir para a persistência da doença.^{77,78}

Qualquer estímulo físico (p. ex., doenças, traumas, desidratação) ou psicológico (p. ex., estresses emocionais intensos) que desequilibram a homeostase resultam em resposta sistêmica de estresse.⁷⁷ O cérebro é um receptor de estímulos estressores e promotor das respostas de estresse, transmitindo estímulos para a periferia, como a pele, por meio de diferentes mediadores, quer pela maneira rápida e passageira mediada pelo sistema simpático-adreno-medular (SAM) ou com resposta de modo lento e passageiro/persistente mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).⁷⁷

A resposta aguda ao estresse afeta o sistema imune pelo aumento da secreção da IL-6, TNF- α e IL-1 β , mobilizando neutrófilos por meio da *skelatal-muscle-derived neutrophil-attracting chemokines* (CXCL-1) para fora da medula óssea e temporariamente direciona essas células, linfócitos e monócitos de órgãos periféricos para a medula óssea por meio da CXCR-4.⁷⁷

O estresse crônico pode causar alterações na imunidade inata e adaptativa, por meio de ações de mediadores neuroendócrinos do eixo SAM e do HPA.⁷⁷ O estresse ocasiona a liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, que ativa a secreção de adrenocorticotropina (ACTH) pela hipófise anterior, o qual estimula a córtex adrenal a liberar corticosteroides.⁷⁷ Como *feedback* negativo, a elevação do cortisol sérico inibe a secreção do CRH e do ACTH.⁷⁷ O estresse crônico aumenta as respostas de células Th2 e reduz a atividade de células NK, causando desregulação também no eixo HPA, conduzindo a hipocortisolismo e hiperatividade sustentada do sistema nervoso simpático.⁷⁷ O hipocortisolismo está significativamente relacionado com níveis elevados da PCR ultrasensível e IL-18, demonstrando a contribuição de um

ciclo vicioso de inflamação e hipocortisolismo na patogênese da UC.⁷⁷

Ademais, o estresse psicológico pode desencadear a liberação da substância P pelas terminações nervosas na pele, a qual os ativa pelos receptores MRGPRX2 da membrana dos mastócitos ou receptores de neurocinina-1 (NK1R) e, junto com a liberação neural do CGRP, constituem a ligação do estresse com a inflamação neurogênica, causando uma comunicação bidirecional entre mastócitos e terminações neurais sensoriais periféricas, o que é facilitado pela localização anatômica dos mastócitos abundantemente próximos aos às terminações nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos, na unidade microvascular da derme, permitindo resposta rápida às alterações ambientais e participação na inflamação cutânea.⁷⁷ O aumento da expressão do receptor 1 do hormônio liberador de corticotropina (CRH-R1) nas lesões de UC também sugere íntima conexão entre a pele e o eixo HPA.

Há estudos que indicam que eventos estressores (perdas de membros familiares, dificuldades financeiras, conflitos familiares e aspectos do trabalho) precedem exacerbações da UC em uma proporção significativa de pacientes.^{77,78} No entanto, sob a luz do conhecimento atual, é importante ter cautela ao interpretar a relação entre estresse psicológico e UCE.^{76,77}

Comorbidades

A UCE determina diferentes esferas de comorbidades, incluindo distúrbios do sono (36,7%), depressão (48,1%), ansiedade (30,6%), distúrbios do humor (29,4%), ideação suicida (18,8%) e outras desordens psiquiátricas (em 33% dos pacientes), doenças autoimunes associadas, doenças atópicas, distúrbios cardiovasculares e, menos frequentemente, associação com malignidades.⁷⁹ Ao todo, em torno de 30% dos pacientes com UCE apresentam pelo menos uma desordem autoimune, enquanto 2% podem ter uma ou

mais doenças autoimunes; tireoidite de Hashimoto e vitiligo constituem as doenças coexistentes mais frequentes.⁷⁹ Doença tireoideana ocorre em aproximadamente 50% dos doentes com UCE, com risco cinco a sete vezes maior de ocorrer anti-TPO positivo em relação aos controles. Outras doenças autoimunes têm maior prevalência, dependendo da população estudada: anemia perniciosa (> 5%), vitiligo (> 3%), diabetes *mellitus* insulino dependente, artrite reumatoide e doença celíaca (> 1%).⁷⁹ Em torno de 80% dos doentes com UCE desenvolvem alguma doença autoimune dentro de 10 anos do diagnóstico de UCE ter sido estabelecido.⁷⁷

Entre crianças (< 12 anos) com UCE, positividade do ASST, anormalidade biológicas da tireoide e presença de anticorpos antinucleares (FAN) foram observadas, respectivamente, em 36,8%, 10,4% e 6,4%, além de baixos níveis séricos de vitamina D (69,1%) e desordens psiquiátricas (70,4%).⁸⁰

Entre adultos com UCE, as comorbidades atópicas têm sido observadas, entre elas asma (19,6%), rinite alérgica (16,5%), dermatite atópica (6,3%) e alergia alimentar (8,2%), em dados do braço escandinavo do estudo AWARE.⁸¹ Esse padrão é similar ao observado em crianças com UCE, nas quais comorbidades atópicas foram muito prevalentes: dermatite atópica (17,2%), rinite alérgica (16%), asma (13,2%) e alergia alimentar (3,2%).⁸²

Em relação às malignidades, a UC esteve associada com câncer em 0,007% da população, com características de ser resistente a anti-H1, desaparece após a quimioterapia ou remoção do tumor, pode recorrer na recidiva tumoral e apresenta-se dois a oito meses antes do diagnóstico da malignidade.⁷⁹ As malignidades mais frequentes são carcinomas internos (24% carcinomas papilíferos da tireoide), malignidades hematológicas, incluindo linfoma não Hodgkin, câncer do estômago e fígado, porém há que se ressaltar que apesar de na literatura haver esses casos relatados associados com UCE, as taxas gerais de câncer entre pacientes com a doença são relativamente baixas, de modo que o guia internacional de urticária não recomenda rastreamento de malignidades como potencial causa da doença.^{74,79}

Com o estado inflamatório cutâneo e em casos persistentes de UCE, observa-se associação com síndrome metabólica, maior circunferência abdominal, hiperlipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular.⁷⁹ Essas condições podem se relacionar à inflamação crônica e ao nível elevado de TNF- α entre esses doentes com UCE.⁷⁹

Urticária e manifestações urticariformes

A UCE deve ser primariamente diferenciada das formas de urticária crônica induzidas, como a urticária de pressão, dermografismo sintomático, colinérgica, solar, aquagênica, vibratória, ao frio, as quais surgem após exposição a um fator desencadeante identificável e geralmente externo, diferentemente da UCE; no entanto, a UCE pode coexistir com a UC induzida em cerca de 30% a 40% dos pacientes, os quais podem ter mais de uma UC induzida associada à UCE.⁸³

Orienta-se que os pacientes fotografem suas lesões cerca de 48 horas antes da consulta, pois isso pode auxiliar a visualização das lesões e dar informações sobre as características clínicas, como topografia, forma e tamanho das

lesões, o que pode indicar certas UC induzidas, persistência das lesões ou lesões residuais hipercrômicas acastanhadas ou purpúricas que sugiram diagnósticos diferenciais, como a vasculite urticariforme (UV).⁸⁴

A UV constitui o principal diagnóstico diferencial da UCE; a UCE e a UV normocomplementêmica podem coexistir, em raros casos. A UV deve ser suspeitada se ocorrer ao menos uma dessas características: urticas com duração > 24 horas no mesmo local, púrpura/hiperpigmentação pós-inflamatória, vesículas/bolhas, descamação residual e sintomas sistêmicos associados (artralgia, febre, linfadenopatia etc.).⁸⁵ À histopatologia, a presença de leucocitoclasia e depósitos de fibrina perfazem critérios mínimos para o diagnóstico da UV; a presença de extravasamento de hemácias não é exclusivo.⁸⁵ Ainda há debate se a UCE e a UV normocomplementêmica possam constituir parte do mesmo espectro de doença.⁸⁵

A biopsia cutânea da lesão está indicada em todos os casos em que a urtica ou o angioedema não são característicos, com sintomas e sinais típicos de urticas/angioedema observados na UCE.^{74,86}

A biopsia cutânea é indicada frente a situações incomuns em pacientes com UCE: ausência de prurido, presença de dor ou queimação prevalecendo sobre o sintoma de prurido, presença de sintomas gerais (febre, artralgia, linfadenopatia, hepato ou esplenomegalia), presença de halo violáceo, púrpura ou hiperpigmentação residual, ou exames laboratoriais com elevação substancial dos valores da VHS e PCR, alterações na eletroforese de proteínas (gama-patia monoclonal, em especial), elevação exagerada da ferritina e consumo dos fatores do complemento (C3, C4, CH50; hipocomplementenemia). Os autores ainda propõem que a ausência de resposta ao tratamento adequado, como preconizado pelo guia internacional de urticária, também constituiria sinal de alerta para a realização de biopsia cutânea.^{86,87}

Recursos semióticos interessantes para a visualização da púrpura nas lesões urticariformes são a diascopia (com lâmina de vidro ou régua plástica transparente), na qual a compressão esmaece o eritema da vasodilatação e permite a persistência de petéquias, e a dermatoscopia, como demonstrado por Suh et al.,⁸⁸ que pode revelar vasos lineares mais comumente na UCE (86%), enquanto a incidência de pontos ou glóbulos vermelho-purpúricos (90%) foi mais evidente em estágios já iniciais da UV.

Outros diagnósticos diferenciais da UCE são as reações medicamentosas, o penfigoide bolhoso atípico (urticariforme), a dermatite urticada, a dermatose urticariforme neutrofílica (NUD/NUSI), as doenças autoinflamatórias com lesões urticariformes monogênicas, a síndrome de Schnitzler e a doença de Still do adulto (AOSD) (tabela 5).^{86,87}

Bases e perspectivas terapêuticas

O objetivo do tratamento da UCE é alcançar controle total da doença, com a ausência de sintomas e sinais da doença, o que é refletido pela aplicação e obtenção dos PROMs (*Patient Report Outcome Measure: UCT, Urticaria Control Test*, no formato de quatro questões e *Urticaria Activity Score* de sete dias, UAS7), como objetivo de obter-se nos pacientes UCT = 16 e UAS7 = 0, além do DLQI se possível

Tabela 5 Características da urticária crônica espontânea e seus principais diagnósticos diferenciais

	UCE	SAIs	Schnitzler	NUD/NUSI	UV	DU	Droga	DBAI	Wells	AOSD
Alterações laboratoriais	Nenhuma relevante	Elevação na PCR, VHS, leucocitose, neutrofilia, linfopenia em alguns casos, elevação do amiloide proteico sérico	Leucocitose, neutrofilia, elevação da PCR/VHS, gamopatia monoclonal IgM ou IgA. Complemento sérico normal ou elevado	Leucocitose, neutrofilia, elevação da PCR e VHS	Pode ter consumo do complemento (\downarrow C3 e/ou \downarrow C4). Em caso de hipocomplementenemia pode cursar com citopenias, FAN + , além de glomerulonefrite e DBPOC	Nenhuma relevante	Pouco comuns, eventualmente eosinofilia	Eosinofilia, D-Dímero e IgE sérica total elevada no penfigoide bolhoso. Anticorpos antitransglutaminase IgA na dermatite herpetiforme	Pode ocorrer eosinofilia	Leucocitose com neutrofilia, anemia, ferritina em níveis muito elevados, ceruloplasmina elevada, VHS e PCR elevados durante a atividade da doença, bem como TGO e TGP elevados e DHL, além de gamopatia policlonal
Manifestações sistêmicas	Incomuns	Febre, artralgias, artrite, mal-estar geral, visceromegalias	Artralgia, osteoesclerose no fêmur e tíbia, depois úmero, rádio, ulna e fíbula, linfadenopatia, eventualmente visceromegalias	Febre, mialgia e fadiga, menos frequentemente dor torácica ou abdominal	Na forma hipocomplementêmica artrite, uveíte, mialgias, serosites	Geralmente ausente ou incomum	Infrequente, exceto na doença do soro com manifestações urticariformes, artralgia, febre e mialgia	Pouco frequentes	Raras	Linfadenopatia, dor de garganta, dor pré-tibial, visceromegalias, febre vespertina

Tabela 5 (Continuação)

	UCE	SAIs	Schnitzler	NUD/NUSI	UV	DU	Droga	DBAI	Wells	AOSD
Angioedema	40% a 60% dos doentes	Muito raro	Raro	Ausente	Pode estar presente	Ausente	Incomum, exceto na doença do soro	Ausente	Raro	Ausente em geral
Hiperpigmentação residual/descamação	Não	Pode ocorrer eventualmente	Possível	Ausente	Pode estar presente, juntamente com púrpura	Pode ocorrer descamação fina e leve	Rara	Pode ocorrer	Pode ocorrer	Pode ocorrer
Sintomas associados	Prurido intenso	Prurido ausente ou mínimo. Pode haver queimação	Prurido quase ausente, ou ausente	Prurido ausente ou mínimo	Queimação e dor prevalecem sobre o prurido	Prurido intenso	Prurido	Prurido intenso	Queimação e prurido	Prurido mínimo ou ausente
Distribuição das lesões	Bilateral e assimétrica, em qualquer área	Bilateral, geralmente simétrica, no tronco e extremidades	Assimétrica, especialmente tronco e membros	Assimétrica, tronco e membros em especial	Assimétrica e toda a pele.	Bilateral, algo simétrica, sobretudo no tronco e proximal dos membros	Bilateral e simétrica, eventualmente nas grandes dobras	Geralmente simétrica, variando com a doença autoimune bolhosa em questão	Tronco e membros	Face, tronco e membros
Tipos de lesões	Urticas e/ou angioedema	Urticas quase planas a lesões em placas infiltradas	Placas urticadas e lesões urticariformes quase planas	Eritema maculoso e/ou erupção palpável que se resolve sem sequelas, podendo ser urticariforme	Lesões urticariformes que persistem por mais de 24 horas no mesmo local. Púrpura e hiperchromia podem ser observadas	Urticas eritemato rosadas, pouco elevadas e algumas com sinais de leve liquenificação. Escoriações são comuns	Lesões urticariformes as vezes associadas com erupções eczematosas	Lesões urticariformes, eventualmente vesículas e/ou erosões	Urticas de aspecto arciforme ou anular. Eventuais lesões edemato-vesiculosas, papulosas, e placas infiltradas	Lesões urticariformes, levemente sobrelevadas e lesões lineares persistentes, lembrando dermatografismo

Tabela 5 (Continuação)

	UCE	SAIs	Schnitzler	NUD/NUSI	UV	DU	Droga	DBAI	Wells	AOSD
Duração das lesões	Minutos ou até 24 horas	12 horas ou alguns dias	> 24 horas no mesmo local	< 24 horas	Dois dias a semanas no mesmo local	> 24 horas e por vezes vários dias no mesmo local	> 24 horas	Vários dias ou semanas nos mesmos locais	> 24 horas, e por vezes vários dias no mesmo local	> 24 horas
Histopatologia	Inespecífica. Edema com infiltrado perivascular de linfócitos e polimorfonucleares. Sem alterações epidérmicas	Pode haver infiltrado perivascular neutrofílico e epidermotropismo neutrofílico	Pode haver infiltrado perivascular neutrofílico e epidermotropismo neutrofílico (epiderme, folículos pilosos e glândulas écrinas)	Infiltrado neutrofílico no interstício, entre as fibras de colágenos, com aspecto por vezes de "fila indiana"; sem leucocitoclasia ou vasculite. Sem edema e pode haver epidermotropismo neutrofílico	Infiltrado angiocêntrico com ou sem disseminação intersticial. Leucocitoclasia e infiltrado transmural de polimorfonucleares. Depósitos de fibrina no vaso sanguíneo, extravasamento de hemácias e focos de trombose	Esgongiose leve, infiltrado perivascular de linfócitos e eosinófilos, os quais podem estar na derme superficial e média, sendo frequentemente confundida como reação a droga	Variável, com esgongiose, paracera-tose, degeneração vacuolar da camada basal na epiderme, apoptose de queratinócitos, infiltrado inflamatório perivascular de linfócitos, eosinófilos e/ou neutrófilos	Nas lesões macroscopicamente sem vesículas ou bolhas no penfigoide bolhoso pode haver esgongiose eosinofílica e eosinófilos na derme superficial; na dermatite herpetiforme pode haver neutrófilos na derme papilar	Edema discreto na derme com eosinófilos abundantes e figuras "em chama ou labareda", as quais não são patog-nômicas da doença	Infiltrado perivascular linfomonuclear com neutrófilos, e eosinófilos em menor número. Pode haver epidermotropismo neutrofílico

UCE, urticária crônica espontânea; *SAIs*, síndromes auto-inflamatórias (as monogênicas incluem as criopirinopatias relacionadas às mutações do NLRP3 como a CINCA/NOMID, *Síndrome de Mücke-Wells*, síndrome autoinflamatória a urticária ao frio familiar, mutações da NLRP-12, eventualmente síndrome da hiper-IgD e febre familiar do mediterrâneo); *NUD*, dermatose urticada neutrofílica; *NUSI*, urticária neutrofílica com sintomas sistêmicos; *UV*, urticária vasculite ou vasculite urticariforme; *DU*, dermatite urticada; *Droga*, reações medicamentosas urticadas; *DBAI*, doenças bolhosas autoimunes com apresentação atípica (especialmente penfigoide bolhoso e dermatite herpetiforme); *AOSD*; doença de Still do adulto; *DBPOC*, doença broncopulmonar obstrutiva crônica; *FAN*, fator antinúcleo; *PCR*, proteína C reativa, *VHS*, velocidade de hemossedimentação.

igual a zero. O alcance desses parâmetros menos subjetivos demonstra que a intervenção terapêutica restaurou a normalidade da vida do paciente, a fim de se interromper o curso natural da doença, tratando-a até que ela desapareça definitivamente.^{74,77}

Nessa jornada terapêutica há diferentes fatores que podem desencadear exacerbações da UCE ao longo do seu tratamento, mesmo com o alcance de períodos totalmente assintomáticos, tais como os relatados no *Chronic Urticaria Registry* (CURE):⁸⁹ estresse (13,9%), exposição a AINHS (6,7%), infecções (5,5%; especialmente infecções virais do trato respiratório superior, incluindo a COVID-19 e suas vacinas),⁹⁰⁻⁹² e raramente, alimentos como leite, peixe, frutos do mar, castanhas, amendoim, condimentos, frutas, chocolate e álcool.^{77,89}

O atual guia internacional sobre urticária propicia um algoritmo de tratamento sistêmico da UCE, o que inclui o uso de anti-histamínicos de segunda geração (anti-H1sg) de uso diário; omalizumabe (anticorpo IgG humanizado monoclonal anti-IgE) de uso mensal em bula e ciclosporina de uso diário, às vezes por períodos longos de anos.^{74,77}

Antigas medicações usadas para o tratamento da UCE antes do surgimento do omalizumabe, tais como colchicina, dapsona, metotrexato, montelucaste, hidroxicloroquina, anti-histamínicos anti-H2 e doxepina, apresentam pouca evidência científica, em virtude da falta de estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlados com casuística relevante, de modo que não fazem parte das recomendações do guia internacional de urticária de 2022.⁷⁴ No entanto, naqueles pacientes que não responderam às medidas preconizadas no consenso, essas medicações podem ser excepcionalmente empregadas.⁹³

Ao menos 25% a 50% dos doentes com UCE, mesmo utilizando doses quadruplicadas dos anti-H1sg, continuam a ter sua doença sem controle completo, notoriamente os pacientes com doença grave, concomitância de UCE e UC induzida, em conjunto com níveis elevados de D-dímeros e PCR sérica.⁹³⁻⁹⁷ Apesar de os anti-H1sg constituírem a primeira linha de tratamento da UCE, revisão sistemática de 2016 encontrou que as doses padrão (de bula *on-label*) controlaram 38,3% dos pacientes, e 63,2% dos doentes necessitam dose elevada até 4 × a dose padrão.⁹⁴ Há evidências de efetividade e especialmente segurança no uso de até quatro doses dos anti-H1sg para a bilastina, cetirizina, levocetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, mizolastina e rupatadina;⁹⁶ cerca de 32% dos doentes que não responderam ao uso de anti-H1sg também são respondedores parciais ou não respondedores ao omalizumabe, refletindo a heterogeneidade da patogênese da UCE entre diferentes pacientes.⁹³⁻⁹⁶

Os anti-H1sg atuam nos receptores de histamina como agonistas inversos, tornando-os em conformação inativa quando a eles ligados, revertendo a vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar induzidos pela histamina e reduzindo o edema que constitui a urtica/angioedema.⁹⁶ Além disso, o bloqueio da ação da histamina em receptores nos vasos sanguíneos e terminações sensoriais nervosas indiretamente diminui a inflamação alérgica, por diminuir o acúmulo de células inflamatórias que migram para a pele e suprimem a resposta imune a antígenos por meio da sua ação no NFκB, bem como nos canais de cálcio, de células endoteliais, células

dendríticas e linfócitos, também impedindo o recrutamento de eosinófilos, basófilos, neutrófilos e outras células imunes do sangue para a pele.⁹⁶

Há que se ressaltar que os anti-H1 de primeira geração (H1pg – clorfeniramina, difenidramina, hidroxizina, prometazina, clemastina, doxepina e ciproheptadina) foram proscritos do tratamento da UCE pela menor seletividade com receptores H1, tendo também afinidade pelos receptores muscarínicos, serotoninérgicos e alfa-adrenérgicos e canais de potássio cardíacos, os quais podem causar efeitos colaterais como obstipação intestinal, xerostomia, borramento visual, e podem ser potencialmente fatais. Os anti-H1pg são substâncias lipofílicas que cruzam a barreira hematoquelômica; agindo no SNC, eles causam alterações psicomotoras, sonolência, estado comatoso, diminuem a qualidade do sono (altera a fase de sono REM), incluindo paraefeitos no dia seguinte ao uso noturno, diminuindo o rendimento escolar e laboral, além do risco de sonolência ao conduzir veículos.⁹⁶

Pela menor passagem pela barreira hematoquelômica, os anti-H1sg são os indicados no tratamento da UCE; no entanto, pacientes idosos (≥ 65 anos) podem ser particularmente suscetíveis a alguns anti-H1sg, como cetirizina e loratadina, quando as doses recomendadas em bula são ultrapassadas.^{11,74,96}

O omalizumabe é indicado em adição aos anti-H1sg quando não há controle da UCE, como segunda linha de tratamento, inicialmente nas doses recomendadas em bula de 300 mg a cada quatro semanas, via subcutânea, durante ao menos seis meses.⁷⁴ Seu uso é seguro em gestantes, categoria B do FDA em pacientes respondedores. Uma metanálise incluiu estudos randomizados sobre tratamento da UCE/UCI entre pacientes com mais de 12 anos, publicados entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de julho de 2021, recuperando-se 854 artigos; destes, 14 preencheram os critérios de inclusão, compreendendo 577 participantes em uso de placebo e anti-H1 e 1.209 participantes com medicação ativa e anti-H1.⁹⁷ Observou-se que a efetividade do omalizumabe foi dose-dependente, de modo que pacientes que são respondedores parciais (às doses de bula de 300 mg a cada quatro semanas) podem se beneficiar aumentando doses (450 mg ou 600 mg a cada quatro semanas) ou diminuindo o intervalo para cada duas ou três semanas entre as doses, o que pode se dever (i) à presença nesses pacientes de níveis séricos maiores de IgE total, uma vez que o efeito farmacológico mais relevante do omalizumabe é suprimir a expressão dos receptores de IgE, ação decorrente da neutralização da IgE em forma livre no sangue reduzindo-a ao nível quase zero; ou (ii) ao maior peso corpóreo desses pacientes.⁹⁷

Comparados aos imunossuppressores analisados nesta metanálise (incluindo ciclosporina, metotrexato, azatioprina e hidroxicloroquina), o omalizumabe foi geralmente associado a maiores reduções nos valores do DLQI e UAS7, enquanto também demonstrou menor incidência de eventos adversos.⁹⁷ Por sua vez, a ciclosporina foi efetiva em muitos pacientes, podendo ser utilizada na refratariedade ao omalizumabe ou em cenários clínicos nos quais as condições econômicas não permitam acesso ao omalizumabe. No entanto, a ciclosporina tem efeitos adversos maiores quando comparada ao omalizumabe.⁹⁷ Doentes com UCE tratados com omalizumabe demonstrou taxas de resposta completa e parcial, respectivamente, de 72% e 18%,

com média de eventos adversos de 4%, como cefaleia, fadiga e reações no local de injeção.⁹⁸

Nos pacientes com resposta completa ao omalizumabe, os anti-H1sg e o omalizumabe podem ser reduzidos a cada três meses, descontinuados após seis a 12 meses a fim de determinar se ocorreu remissão da UCE.⁷⁷ Abordagens alternativas às respostas parciais com uso de omalizumabe consistem em usá-lo em combinação com medicamentos imunossuppressores/imunomoduladores, como ciclosporina, dapsona ou colchicina, embora a evidência desse uso seja muito limitada, ou uma substituição completa pela ciclosporina, a medicação de terceira linha de uso no guia internacional de urticária.^{11,74}

A ciclosporina é um agente imunossupressor de células T (inibindo a produção de IL2, IL-3, IL-4 e TNF- α), que também inibe a liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos, e tem sido usada há mais de três décadas no tratamento da UC.^{11,99} Kulthanan et al.⁹⁹ conduziram uma metanálise sobre a eficácia da ciclosporina no tratamento da UCE envolvendo 909 doentes que recebiam doses entre 1 e 5 mg/kg/dia, tendo obtido taxa de resposta como tratamento após quatro semanas, em baixas doses (2 a 5 mg/kg/dia) de 54% dos doentes, em oito semanas em 66% deles e em 12 semanas em 73% dos doentes. Houve um ou mais eventos adversos em 23% dos pacientes que receberam baixas doses (2 a 4 mg/kg/dia), e em 57% daqueles que receberam doses moderadas (4 a 5 mg/kg/dia). Os eventos adversos com o uso da ciclosporina foram dose-dependentes, mas os principais foram hipertensão arterial e elevação da creatinina sérica em 6,2% com uso de doses baixas e 10,3% com doses moderadas.⁹⁹ Outros eventos incluíram sintomas gastrointestinais (náuseas, vômito, dor abdominal), cefaleia, hirsutismo, infecções e parestesia, observados em 13,9% dos doentes com baixas doses e em 46,2% naqueles com doses moderadas; os estudos com essas doses foram conduzidos, respectivamente, em menos que 24 semanas e menos que 16 semanas de uso da ciclosporina.⁹⁹ Há que se ressaltar que o uso prolongado da ciclosporina, mesmo em doses muito baixas (< 2 mg/kg/dia), demonstrou ao longo de cinco a 10 anos se relacionar com taxa de filtração glomerular anormal, maior incidência de infecções e malignidades entre os pacientes.⁹⁹

Dentro da atual abordagem terapêutica proposta pelo guia internacional de urticária, publicado em 2022,⁷⁴ há, portanto, quatro medicamentos consensuais sobre suas eficácias:⁵³ (i) anti-histamínicos de segunda geração, com alvo em promover agonismo inverso dos receptores H1 e bloquear os efeitos indesejáveis da histamina; (ii) omalizumabe, que tem como alvo sequestrar a IgE e assim permitir a supressão dos seus receptores nos mastócitos e basófilos, dissociando a IgE ligada a essas células em seu receptor (Fc ϵ RI) e bloqueando a ativação dessas células; (iii) ciclosporina, que inibe de modo geral a ativação das células T e inibe a liberação da histamina dos mastócitos e basófilos; e (iv) glicocorticóides, que têm seu uso contínuo contraindicado, em virtude de seus efeitos adversos, porém são úteis em exacerbações da UCE quando utilizados por ciclos de sete dias ao mês, por não atuarem diretamente nos mastócitos, porém inibindo o recrutamento de eosinófilos da medula óssea para o sangue periférico e tecidos, além de bloquear o fluxo de todas células sanguíneas para o interstício da derme.⁵³

Os novos conhecimentos sobre a patogênese da UCE proporcionaram a descoberta de moléculas (biológicas ou pequenas moléculas), que podem atuar não só nos mastócitos e basófilos, mas no infiltrado celular inflamatório, predominantemente Th2, o qual depende de alarminas (TSLP, IL-33, IL-25) produzidas por células epiteliais e endoteliais, que por sua vez levam as células linfoides da imunidade inata tipo 2 (ILC2) a estimularem, com IL-13 e IL-5, a ativação dos LTh2, bem como sobre receptores de prostaglandina D2 (CRTH2) que ativam linfócitos, mastócitos e basófilos.⁵³ Receptores que estimulam a ativação, diferenciação e sobrevivência dos mastócitos, como o c-Kit (CD117), são alvo de anticorpos monoclonais como o barzolvolimabe, bloqueando a ação do seu ligante. O *stem cell factor* (SCF), assim como outros receptores silenciadores da resposta mastocitária e basofílica, como os siglec-8 (*Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8*) e siglec-6, têm sido alvos de medicamentos com função de agonistas (anti-siglec), a fim de inibir a função dessas células.⁵³

Há uma janela de oportunidades para atuar nessa cascata de eventos imunes e inflamatórios, que também em menor monta envolve os LTh17 (por enquanto há relatos de caso com uso do secuquinumabe, um anti-IL-17, e tildrakizumabe, um anti-IL-23).^{100,101} Outras medicações biológicas em fase de estudos clínicos de fase II e III, anti-IgEs, anti-TSLP, anti-IL-5, terão em breve resultados divulgados, além do dupilumabe,¹⁰² o qual aguarda registro pelas agências reguladoras como a EMA (União Europeia) e FDA (EUA) para o tratamento da UCE, mas já está aprovado no Japão, Emirados Árabes Unidos e no Brasil para o tratamento da doença. Pequenas moléculas de uso oral, como os inibidores da tirosina quinase de Bruton (via intracelular de ativação de degranulação e síntese de citocinas, nos mastócitos e basófilos, bem como via de estímulo à síntese de anticorpos em células B) representadas pelo remibrutinibe, fenibrutinibe e risalbrutinibe, vêm sendo pesquisados em estudos de fase II e III com resultados promissores.⁵³

Inibidores dos receptores ou bloqueadores de interleucinas/citocinas

1) Dupilumabe

Avanços recentes na compreensão da inflamação TH2 na UCE têm aberto novos horizontes terapêuticos. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG4 que se liga à IL-4Ra. Esse anticorpo inibe a sinalização de IL-4R induzida por IL-4 e IL-13, reduzindo a inflamação TH2 e potencialmente inibe a produção de IgE em células B tratadas com IL-4.^{103,104} Em um estudo que analisou biópsias de pacientes com UCE, foram encontradas células IL-4+ e IL-5+ na pele lesionada, com elevações significantes em comparação aos controles (pacientes sem UCE). Além disso, observou-se aumento acentuado no número de células IL-33+, IL-25+ e TSLP+ na derme da pele lesionada, em comparação tanto com a pele não lesionada quanto com o grupo controle.⁵⁷ O aumento da expressão de citocinas iniciadoras de respostas Th2 na pele lesionada de pacientes com UCE sugere que vias inatas podem desempenhar papel no mecanismo de formação das urticárias.⁵⁷ Como as citocinas iniciadoras de respostas Th2 desempenham papel na ativação dos

mastócitos, na inflamação e no extravasamento vascular, esses achados também podem ter implicações terapêuticas ao uso do dupilumabe, como exemplo.⁵⁷

LIBERTY-CSU CUPID foi um ensaio de fase III, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com duração de 24 semanas.¹⁰⁵ Esse ensaio incluiu dois estudos independentes, *CUPID A* e *CUPID B*, com populações diferentes e resposta inadequada a diferentes terapias prévias com mesmo tempo de duração. O estudo *CUPID A* incluiu pacientes que nunca usaram omalizumabe, e o *CUPID B*, pacientes intolerantes ao omalizumabe ou com resposta incompleta.¹⁰⁵ No *CUPID A*, a associação de dupilumabe aos anti-histamínicos de segunda geração proporcionou melhoras significantes e clinicamente relevantes na semana 24, incluindo prurido, urticária e atividade de urticária, em comparação com anti-histamínicos isoladamente.¹⁰⁵ No *CUPID B*, os pacientes foram definidos como respondedores incompletos após três meses de tratamento com omalizumabe, e nesse grupo houve melhora nas avaliações de prurido e urticárias com significância estatística após o uso de dupilumabe.^{105,106} Em dezembro de 2024, o dupilumabe foi aprovado pela ANVISA no Brasil para o tratamento da UCE não responsiva ao uso de anti-histamínicos, em adolescentes > 12 anos e adultos.

2) Anti-IL-5

Na UCE, a IL-5 é responsável pela atração dos eosinófilos para a pele, além de promover a sobrevivência e proliferação destes.¹⁰⁷ Um estudo demonstrou que pacientes com UCE apresentam níveis séricos maiores de receptores de IL-5 do que controles.¹⁰⁸ Outra pesquisa detectou eosinófilos em maiores concentrações tanto na pele lesional quanto na pele não lesional de indivíduos com UCE, quando comparados a controles.¹⁰⁹

Existem alguns relatos de caso em que o mepolizumabe, anticorpo monoclonal anti-IL5, foi usado com sucesso para o tratamento da UCE.¹¹⁰ Um estudo aberto, exploratório, de fase I, está sendo conduzido para a avaliação do mepolizumabe no tratamento da UCE.¹¹¹

Benralizumabe, um inibidor do receptor da IL-5 (anti-IL-5R α), passou pelo estudo de fase I com resultados promissores na UCE.¹¹² No entanto, tais resultados não foram corroborados no ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Portanto, seu programa de desenvolvimento para a indicação de UCE foi descontinuado.¹¹³

3) Anti-IL-17 – secukinumabe e Anti-IL-23 – tildrakizumabe

Em estudo com pacientes com UC foi avaliado o nível de citocinas inflamatórias circulantes, como IL-6, TNF- α e IL-12.¹¹⁴ Elas foram encontradas em níveis elevados em pacientes com UC, em associação com aumento da secreção de IL-2 e IL-17 após a estimulação das células T.^{60,114} Em outro estudo, os níveis séricos de IL-17, TNF- α , IL-23 foram avaliados em pacientes com UCE, em relação aos valores da escala de atividade de urticária, teste do autossoro positivo nos pacientes e resultado do teste de prick.¹¹⁵ A concentração dessas citocinas foi significativamente maior nos pacientes com UCE em comparação com controles em todos esses estudos.^{60,114,115}

Em um estudo recente, pacientes com UCE grave e resistente ao tratamento convencional foram tratados com anti-IL-17A (secukinumabe – 150mg semanalmente por quatro semanas e depois a cada duas semanas), em uso *off-label*.¹¹⁶ A melhora de atividade da doença (UAS7) foi de 55% em 30 dias e 82% em três meses. A interrupção do tratamento após seis a oito resultou na recidiva da UCE, indicando que o anti-IL-17 seria necessário por mais tempo.¹¹⁶

Uma série de casos relatou o uso de tildrakizumabe, agente anti-IL-23, em três pacientes com alta atividade da doença refratários ao tratamento com anti-histamínicos H1 de segunda geração em dose quadruplicada e omalizumabe.¹¹⁷ Esses pacientes receberam três doses de tildrakizumabe 100 mg (nas semanas 0, 4 e 12, a dose e o intervalo usados conforme licenciado para psoríase) como tratamento *off-label*, mantendo anti-histamínicos em doses quadruplicadas. O tratamento foi bem tolerado e levou a melhoras significantes na atividade e no controle da doença em todos os pacientes após 12 semanas, com reduções nas pontuações UAS7 e UCT e melhora na qualidade de vida.¹¹⁷ Um paciente teve remissão, outro manteve controle adequado com anti-histamínicos, e um teve recidiva após a interrupção do medicamento.¹¹⁷

4) Anti-linfopoiética do estroma tímico (TSLP): tezepelumabe

A linfopoiética do estroma tímico (TSLP) é uma citocina (alarmina) derivada de células epiteliais produzida em resposta a estímulos ambientais e pró-inflamatórios, associada à regulação da imunidade do tipo 2, atuando em células dendríticas, células T e B e células linfoides da imunidade inata tipo 2 (ILC2).¹⁰ A expressão de TSLP é mais alta nas vias aéreas de pacientes com asma, e seus níveis correlacionam-se com a expressão de citocinas e quimiocinas tipo Th2 e a gravidade da doença.^{10,118}

O tezepelumabe (AMG 157/MEDI9929) é um anticorpo monoclonal IgG1 humano em investigação que se liga ao TSLP, impedindo sua interação com o complexo receptor de TSLP.¹¹⁸ Em um estudo de fase IIb, registrado no *Clinical Trials* (estudo *INCEPTION*), com período de observação de 32 semanas, comparando o efeito do tezepelumabe (210 mg a cada quatro semanas ou 420 mg a cada duas semanas) versus omalizumabe (300 mg a cada quatro semanas) ou placebo em doentes refratários ao tratamento otimizado de doses quadruplicadas de anti-H1, observou-se efeito de tratamento sustentado nos braços de tezepelumabe, não alcançado com omalizumabe ou placebo.¹¹⁹ Melhora nos valores do UAS7 com o fármaco ocorreram com reduções contínuas da IL-5 e IL-13, independentes de mudanças nos níveis da IgE.¹¹⁹ Em pacientes que nunca usaram anti-IgE, o tratamento com tezepelumabe levou a reduções na atividade da UCE e nos biomarcadores após a descontinuação do tratamento, sugerindo efeito sustentado do bloqueio da TSLP após cessar seu uso.^{10,119}

Inibidores da tirosina quinase de Bruton (inibidores da BTK)

1) Remibrutinibe

O remibrutinibe (LOU064), um inibidor oral e covalente (ligação estável) da BTK, apresenta alta seletividade e potência para essa molécula de via de sinalização intracelular de mastócitos, basófilos e células B. A alta seletividade e tolerabilidade do remibrutinibe provavelmente se deve à sua capacidade de ligação a uma conformação inativa da BTK.¹²⁰

No estudo de fase I, o remibrutinibe foi eficaz na inibição da ativação também dos basófilos.¹²¹ Em um ensaio clínico de fase IIb, demonstrou-se eficácia e segurança do remibrutinibe, de uso oral em diversas doses em pacientes com UCE inadequadamente controlados com anti-histamínicos de segunda geração.¹²² Todas as doses de remibrutinibe (10 mg/dia, 35 mg/dia, 100 mg/dia, 10 mg duas vezes ao dia, 25 mg duas vezes ao dia e 100 mg duas vezes ao dia) melhoraram significativamente os sinais e sintomas da UCE em comparação ao placebo, com melhora clínica rápida já observada na primeira semana (melhora do prurido e urticaria) e mantida até a semana 12.¹²² A maior eficácia geral foi observada com remibrutinibe 25 mg duas vezes ao dia em comparação ao placebo.¹²²

O tratamento prévio com terapia anti-IgE não afetou a mudança na pontuação do UAS7 desde o início até a semana 12, pois não foi observada diferença relevante entre pacientes previamente tratados ou não com anti-IgE em qualquer um dos braços de remibrutinibe (qualquer dose) ou placebo.¹²² O remibrutinibe demonstrou perfil de segurança favorável em todas as doses testadas.¹²² A maioria dos eventos adversos (AE) foi leve ou moderada, e a proporção de pacientes com pelo menos um AE foi semelhante entre as doses de remibrutinibe, indicando nenhum padrão dose-dependente.¹²² De maneira similar, o estudo de extensão do uso do remibrutinibe observando-se os doentes que no estudo prévio de 16 semanas apresentaram $UAS7 \geq 16$, permaneceram neste estudo com remibrutinibe na dose de 100 mg duas vezes ao dia por 52 semanas, a fim de avaliar AE, os quais foram representados por três mais comuns, como infecções na pele (30,9%) e no tecido subcutâneo (26,8%) e distúrbios gastrointestinais (16,5%). O $UAS7 = 0$ alcançado por 28,2% na semana 4 e 55,8% na semana 52 e $UAS7 \leq 6$ por 52,5% na semana 4 e 68,0% na semana 52 demonstra a eficácia e segurança dessa medicação.¹²³

2) Fenebrutinibe

O fenebrutinibe é um inibidor oral altamente seletivo e reversível da BTK, que bloqueia a liberação de histamina mediada por IgE dos mastócitos *in vitro*. Em um estudo de fase I, o fenebrutinibe inibiu a ativação de basófilos mediada por IgE em voluntários saudáveis. Assim, a inibição da BTK por fenebrutinibe também pode interromper a produção de autoanticorpos que ativam o $Fc\epsilon RI$ na UCE. Um estudo de fase IIb, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado envolvendo 134 participantes em 57 dias de tratamento, distribuídos em uma coorte piloto (coorte 1, dose de 200 mg, duas vezes ao dia) e uma coorte de dose variável (coorte 2, subdividida em doses de 50 mg ao dia, 150 mg ao dia e 200 mg duas vezes ao dia), observou-se a eficácia e segurança do fenebrutinibe, em comparação ao placebo, em pacientes adultos com UCE há mais de seis meses, sintomáticos apesar do tratamento com anti-histamínicos H1 em dose otimizada (até quatro vezes a dose aprovada em bula).¹²⁴ O início rápido da eficácia sugere que

o principal mecanismo de ação do fármaco na UCE seja a inibição do sinal $Fc\epsilon RI$ via inibição da BTK em mastócitos e basófilos.¹²⁵ O fenebrutinibe controlou a UCE em pacientes com autoimunidade tipo IIb em todas as doses testadas.^{124,125}

No entanto, em doses mais baixas, os pacientes com autoimunidade tipo IIb apresentaram maior benefício do que os pacientes sem marcadores associados ao tipo IIb.¹²⁵ Talvez pacientes com autoimunidade tipo IIb sejam mais sensíveis à inibição da BTK, enquanto pacientes com autoalergia tipo I possam obter benefício clínico adicional com níveis mais altos de inibição da via para alcançar a eficácia máxima.¹²⁵ O objetivo primário de alcançar o $UAS7 \leq 7$ foi atingido pelas doses de 200 mg duas vezes ao dia e 150 mg ao dia, porém não pela dose de 50 mg ao dia do fenebrutinibe. Elevação assintomática e reversível das transaminases em grau 2 e 3 ocorreu com as doses de 150 mg ao dia e 200 mg duas vezes ao dia (dois participantes em cada grupo).¹²⁵

3) Inibidor do receptor $MGPRX2$

Além do receptor de alta afinidade para IgE ($Fc\epsilon RI$), os mastócitos expressam numerosos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), que podem ser ativados por neuropeptídeos, proteína básica maior (MBP), peroxidase eosinofílica (EPO), entre outros, culminando na degranulação mastocitária.¹²⁶ O receptor X2 acoplado à proteína G relacionado ao Mas ($MRGPRX2$) é um GPCR expresso com certa seletividade pelos mastócitos e que pode estar presente tanto na membrana plasmática quanto no meio intracelular.¹²⁶ O $MRGPRX2$ tem sua expressão aumentada na pele de indivíduos com UCE quando comparado com controles saudáveis.¹²⁷ Fujisawa et al.¹²⁷ ainda observaram infiltração de eosinófilos na pele lesional em sete de cada nove indivíduos com UCE. Os autores também demonstraram que proteínas provenientes dos eosinófilos (MBP e EP) são capazes de induzir a liberação de histamina; o efeito é inibido em células em que o $MRGPRX2$ é silenciado.¹²⁷ Um inibidor oral do $MRGPRX2$ (EP262) está atualmente em fase de recrutamento de estudo fase II em pesquisa clínica para UCE, denominado *CALM-CSU*.¹²⁸

Inibidores do receptor da tirosina quinase (KIT) (inibidores do c-KIT ligante)

Os KITs (CD117) são receptores transmembrana para o SCF e estão presentes em linhagens de células progenitoras.¹²⁹ No caso dos mastócitos, mesmo as células maduras continuam a expressar KIT em altos níveis.¹²⁹ Ao ser ativado pelo SCF, o KIT promove a sobrevivência celular, migração e a secreção de diversos mediadores inflamatórios.¹²⁹ Nos mastócitos, a ativação do KIT pelo SCF induz a degranulação.¹²⁹

O barzolvolimabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao domínio extracelular KIT nos mastócitos, impedindo a ligação do SCF e a consequente ativação dos mastócitos.¹³⁰ Em um ensaio clínico randomizado de fase II para o tratamento da UCE, o barzolvolimabe demonstrou melhora significativa do escore UAS7 em comparação com o grupo placebo em 12 semanas de avaliação.¹³¹ Não foram observados AE de maior gravidade nesse mesmo estudo.¹³¹ Na UCInd, especificamente, houve resolução completa do quadro de dermatografismo sintomático urticária ao frio em

95% dos pacientes após única infusão de barzolvolimabe, em 12 semanas de seguimento.¹³² Além disso, houve redução importante do número de mastócitos na pele dos pacientes, além de redução dos níveis de triptase e aumento do SCF solúvel após o tratamento.¹³² Atualmente, o barzolvolimabe está sendo investigado em ensaios clínicos de fase III para UCE, considerado tratamento promissor para a UCE (estudo *EMBARQ-CSU2*).¹³³

O briquilimabe é outro anticorpo monoclonal anti-KIT que está sendo avaliado para o tratamento da UCE, porém ainda em recrutamento de participantes.¹³⁴

Medicações anti-siglecs

Os *siglecs*, abreviatura de *sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins*, são uma família de receptores expressos em mastócitos, eosinófilos e basófilos.¹³⁵ Apresentam função inibidora, atuando como *checkpoints* do sistema imunológico.¹³⁵ Os siglecs-6 e -8 vêm sendo explorados como alvos terapêuticos nas doenças alérgicas.¹³⁵ O siglec-8 induz à apoptose dos eosinófilos e inibe a ativação dos mastócitos; o siglec-6 parece promover sinais inibitórios ainda mais potentes nos mastócitos.^{135,136}

O lirenlimabe (AK002), um anticorpo monoclonal anti-siglec-8, foi avaliado no tratamento da UCE. Apesar de ter apresentado resultados promissores em estudo inicial do tipo prova de conceito, o ensaio clínico subsequente de fase II não atingiu o desfecho primário, tendo sido encerrado precocemente pelo fabricante.¹³⁷ Um anticorpo monoclonal humanizado tipo IgG1 anti-siglec-6 (AK006) está atualmente sendo investigado em ensaios clínicos para o tratamento da UCE.¹³⁸

Conclusões

A urticária, e em particular a UCE, é doença sobre a qual há franca expansão de conhecimentos nos aspectos fisiopatogênicos, os quais são a base para o desenvolvimento de novos fármacos para seu manejo.

Muitos aspectos genéticos que podem predispor os indivíduos à doença, os fatores exógenos que exercerão papel variável e individual, o reconhecimento dos específicos endótipos, autoalérgico e autoimune, a centralidade da degranulação dos mastócitos, a importante participação de diferentes células e mediadores, compondo diversos mecanismos na patogênese, e biomarcadores estão estabelecidos, mas ainda há lacunas para serem desvendadas.

Os estudos sobre novas substâncias para o tratamento da UCE refletem a multiplicidade das vias patogênicas. Assim que os ensaios clínicos demonstrarem eficácia e segurança, como já ocorreu com o omalizumabe e outros, os esquemas com imunobiológicos e/ou com pequenas moléculas provavelmente serão considerados alternativas aos tratamentos atuais, principalmente nos casos de resistência ao manejo convencional.

A luta pela maior qualidade de vida dos pacientes com UCE é constante, e a ciência está aliada, recordando que as promissoras terapêuticas devem ser acompanhadas pela preocupação da acessibilidade, da correta indicação e do monitoramento clínico.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hélio Amante Miot: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Roberta Fachini Jardim Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Paulo Ricardo Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Helena Zenedin Marchioro: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Renan Rangel Bonamigo: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Conflito de interesses

Paulo Criado: Advisory board – Pfizer, Galderma, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi; Pesquisa clínica – Pfizer, Novartis, Sanofi, Amgen e Lilly; Palestrante – Pfizer, Abbvie, Sanofi-Genzyme, Hypera, Takeda, Novartis.

Roberta Fachini Jardim Criado: Advisory board – Pfizer, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi; Pesquisa Clínica – Pfizer, Novartis, Sanofi e Lilly; Palestrante – Pfizer, Abbvie, Sanofi-Genzyme, Hypera, Takeda, Novartis.

Hélio Miot: Advisory Board – Johnson & Johnson, L'Oréal, Theraskin, Sanofi e Pfizer; Pesquisa Clínica – Abbvie, Galderma e Merz.

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla: Ausência de conflito de interesses.

Helena Marchioro: Advisory Board – Novartis e UCB Pharm; Palestrante – Johnson & Johnson, Novartis e UCB Pharma.

Renan Bonamigo: Ausência de conflito de interesses.

Editor

Ana Maria Roselino.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Agradecimentos

Em memória ao legado do Prof. Marcus Mauer (1966–2024), referente ao estudo das urticárias e doenças mastocitárias.

Referências

1. Armstrong AW, Soong W, Bernstein JA. Chronic Spontaneous Urticaria: How to measure it and the need to define treatment success. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:1629–46.

2. Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Kolkhir P, Kocatürk E, Scheffel J, Frischbutter S, et al. Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells. *Allergol Int.* 2023;72:359–68.
3. 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.* 2020;75:423–32.
4. Criado RFJ, Criado PR, Baldavira N, Cardial D, Gimenez-Arnau AM, Machado Filho CD. What lessons can we learn? Clinical and epidemiological retrospective analysis of 267 patients with urticaria in a Brazilian tertiary center. *An Bras Dermatol.* 2021;96:436–41.
5. Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The burden of chronic urticaria from Brazilian patients' perspective. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:535–45.
6. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2011;57:577–82.
7. Eun SJ, Lee JY, Kim DY, Yoon HS. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int.* 2019;68:52–8.
8. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): A targeted literature review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12:15–27.
9. Sánchez J, Álvarez L, Cardona R. Prospective analysis of clinical evolution in chronic urticaria: Persistence, remission, recurrence, and pruritus alone. *World Allergy Organ J.* 2022;15:100705.
10. Maurer M, Kolkhir P, Pereira MP, Siebenhaar F, Witte-Händel E, Bergmann KC, et al. Disease modification in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2024;79:2396–413.
11. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:61.
12. van Neste D, Boullenne C. HLA antigens and urticaria. *Arch Dermatol Res.* 1978;261:213–5.
13. Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, Kohler PF. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;72:681–4.
14. Haas N, Iwen W, Grabbe J, Uchanska-Ziegler B, Czarnetzki BM. MHC class II antigen expression is increased in different forms of urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;109:177–82.
15. Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:47–56.
16. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140:853–8.
17. Qi Y, Zhang L, Yang X, Tang B, Xiao T. Genome-wide DNA methylation profile in whole blood of patients with chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2021;12:681714.
18. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:1196–208.
19. Kulinski JM, Muñoz-Cano R, Olivera A. Sphingosine-1-phosphate and other lipid mediators generated by mast cells as critical players in allergy and mast cell function. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:56–67.
20. Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, Gao X, He C, et al. GWAS of chronic spontaneous urticaria reveals genetic overlap with autoimmune diseases, not atopic diseases. *J Invest Dermatol.* 2023;143:67–77.
21. Criado RFJ, Criado PR, Pagliari C, Sotto MN, Machado Filho CD, Bianco B. M2 macrophage polarization in chronic spontaneous urticaria refractory to antihistamine treatment. *Allergol Int.* 2021;70:504–6.
22. Zhang DM, Bao YL, Yu CL, Wang YM, Song ZB. Cripto-1 modulates macrophage cytokine secretion and phagocytic activity via NF- κ B signaling. *Immunol Res.* 2016;64:104–14.
23. Ciprandi G, Corsico A, Pisati P. Serum-soluble HLA-G is associated with specific IgE in patients with allergic rhinitis and asthma. *Inflammation.* 2014;37:1630–4.
24. Palikhe NS, Kim SH, Ye YM, Hur GY, Cho BY, Park HS. Association of CRTH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamines in patients with chronic urticaria. *Pharmacogenomics.* 2009;10:375–83.
25. Li J, Guo A, Chen W, Bin L, He Y, Zhu W, et al. Association of ORA11 gene polymorphisms with chronic spontaneous urticaria and the efficacy of the non-sedating H1 antihistamine desloratadine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1386–8.
26. Hosseini Farahabadi S, Tavakkol-Afshari J, Ganjali R, Rafatpanah H, Ghaffari J, Farid-Hosseini R. Association between the polymorphism of TGF- β 1 gene promoter (-509C>T) and idiopathic chronic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2006;5:109–13.
27. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, et al. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:419–23.
28. Coban M, Erdem T, Ozdemir S, Pirim I, Atasoy M, Ikbali M. HLA class I and class II genotyping in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:135–9.
29. Chang D, Hammer C, Holweg CTJ, Selvaraj S, Rathore N, McCarthy MI, et al. A genome-wide association study of chronic spontaneous urticaria risk and heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:1351–6.
30. Movahedi M, Tavakol M, Rahmani F, Amirzargar AA, Bidoki AZ, Heidari K, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-2, but not IL-12 and IFN- γ , are associated with increased susceptibility to chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:333–8.
31. Fang X, Weng Y, Zheng X. Involvement of *CCL2* and *CH25H* Genes and TNF signaling pathways in mast cell activation and pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2023;14:1247432.
32. de Montjoye L, Herman A, Hendrickx E, Chéou P, Blanchetot C, Hofman E, et al. Increased expression of IL-24 in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2019;74:1811–3.
33. Malmros H. Auto serum test (AST). *Nordisk Med.* 1946;29:150–1.
34. Asero R, Pinter E, Tedeschi A. 35 years of autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2023;55:4–8.
35. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986;114:583–90.
36. Puxeddu I, Pistone F, Pisani F, Levi-Schaffer F. Mast cell signaling and its role in urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;133:374–9.
37. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90:213–7.
38. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1991;21:695–704.
39. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.* 1996;106:1001–6.
40. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woitschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and

- pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest.* 1995;96:2606–12.
41. 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:e14794.
 42. Giménez-Arnau AM, Podder I. Current perspectives and future directions in the management of chronic spontaneous urticaria and their link to disease pathogenesis and biomarkers. *Ital J Dermatol Venerol.* 2023;158:302–15.
 43. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol.* 2020;200:242–9.
 44. 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;142:876–82.
 45. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by *in vitro* and *in vivo* tests. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:29–42.
 46. Yu L, Buttgerit T, Stahl Skov P, Schmetzer O, Scheffel J, Kocatürk E, et al. Immunological effects and potential mechanisms of action of autologous serum therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1747–54.
 47. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1819–31.
 48. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:318–25.
 49. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2020;75:3208–15.
 50. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau AEH, Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy.* 2019;74:2427–36.
 51. Sella JA, Ferriani MPL, Melo JML, Trevisan Neto O, Zanetti MET, Cordeiro DL, et al. Type I and type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria: Using common clinical tools for endotyping patients with CSU. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023;2:100159.
 52. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, Sauer M, Vera C, Frischbutter S, et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not viceversa. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2417–25.
 53. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, Kaplan AP. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: When and which. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1067–78.
 54. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev.* 2018;282:232–47.
 55. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: Prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:914–8.
 56. Dobrican-Băruța CT, Deleanu DM, Muntean IA, Nedelea I, Bălan RG, Filip GA, et al. The alarmin Triad-IL-25, IL-33, and TSLP-serum levels and their clinical implications in chronic spontaneous urticaria. *Int J Mol Sci.* 2024;25:2026.
 57. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol.* 2015;172:1294–302.
 58. Mubariki R, Samara R, Gimenez-Arnau AM, Maurer M, Bejar J, Toubi E, et al. CD4⁺CCR5⁺ T-cells and CCL3⁺ mast cells are increased in the skin of patients with chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2024;15:1327040.
 59. Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC, Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor α subunit. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:761–8.
 60. Toubi E, Vadasz Z. The emerging role of IL-17 in the immune-pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Immunotargets Ther.* 2020;9:217–23.
 61. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1113–7.
 62. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2010;65:649–56.
 63. Criado PR, Antinori LC, Maruta CW, Reis VM. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. *An Bras Dermatol.* 2013;88:355–60.
 64. Criado RF, Bensi CG, Criado PR, Henriques MT, de Espindola BAR, Machado Filho CD. Evaluation of serum levels of C-reactive protein D-Dimer and autologous serum skin test in patients with chronic spontaneous urticaria in a Brazilian tertiary center: A cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2021;96:148–54.
 65. Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Cells.* 2021;10:1759.
 66. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy.* 2014;69:683–91.
 67. Zhu L, Jian X, Zhou B, Liu R, Muñoz M, Sun W, et al. Gut microbiota facilitate chronic spontaneous urticaria. *Nat Commun.* 2024;15:112.
 68. Cai R, Zhou C, Tang R, Meng Y, Zeng J, Li Y, et al. Current insights on gut microbiome and chronic urticaria: progress in the pathogenesis and opportunities for novel therapeutic approaches. *Gut Microbes.* 2024;16:2382774.
 69. Labib A, Yap QV, Smith P, Yosipovitch G. Scratch pleasurability is high in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:3337–8.
 70. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel).* 2021;9:303.
 71. Zhang Y, Zhang H, Du S, Yan S, Zeng J. Advanced Biomarkers: Therapeutic and diagnostic targets in urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:917–31.
 72. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5:463–6.
 73. Asero R, Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17:247–54.
 74. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77:734–66.
 75. Pedersen NH, Sørensen JA, Ghazanfar MN, Zhang DG, Vestergaard C, Thomsen SF. Biomarkers for monitoring treatment response of omalizumab in patients with chronic urticaria. *Int J Mol Sci.* 2023;24:11328.

76. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: A review. *JAMA*. 2024;332:1464–77. Epub ahead of print.
77. Xiang YK, Türk M, Ojeda IC, Elieh-Ali-Komi D. Andac Salman Emek Kocartürk. Psychological stress and urticaria: Pathophysiologic and therapeutic updates. *Curr Treat Options Allergy*. 2024;11:194–210.
78. Wallace D, Cooper NR, Sel A, Russo R. The social readjustment rating scale: Updated and modernised. *PLoS One*. 2023;18:e0295943.
79. Papapostolou N, Xepapadaki P, Katoulis A, Makris M. Comorbidities of chronic urticaria: A glimpse into a complex relationship. *Front Allergy*. 2022;3:1008145.
80. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, et al. Chronic spontaneous urticaria in children – a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:303–10.
81. Thomsen SF, Pritzker EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1048–55.
82. Lachover-Roth I, Rabie A, Cohen-Engler A, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Chronic urticaria in children – New insights from a large cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:999–1005.
83. Friedman A, Kwatra SG, Yosipovitch G. A practical approach to diagnosing and managing chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14:1371–87.
84. Gooderham MJ, Kwatra SG, Geng B. From research to practice: The latest data on evolving treatments for chronic spontaneous urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2024;23:795–806.
85. Krause K, Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Asero R, Gimenez-Arnau AM, et al. Differential diagnosis between urticarial vasculitis and chronic spontaneous urticaria: An international Delphi survey. *Clin Transl Allergy*. 2023;13:e12305.
86. Bernstein JA, Ziaie N, Criado R, Criado PR, Rea S, Davis M. Chronic urticaria and angioedema: masqueraders and misdiagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2251–63.
87. López Mateos A, Sánchez Pujol MJ, Silvestre Salvador JF. Skin biopsy in chronic urticaria: When and where and what to look for? *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112:406–13.
88. Suh KS, Kang DY, Lee KH, Han SH, Park JB, Kim ST, et al. Evolution of urticarial vasculitis: a clinical, dermoscopic and histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:674–5.
89. Buttgerit T, Vera C, Aulenbacher F, Church MK, Hawro T, Asero R, et al. Patients with chronic spontaneous urticaria who have wheals, angioedema, or both, differ demographically, clinically, and in response to treatment—results from CURE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:3515–25.
90. Criado PR, Ianhez M, Silva de Castro CC, Talhari C, Ramos PM, Miot HA. COVID-19 and skin diseases: results from a survey of 843 patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e1–3.
91. Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, Peter J, Comert-Ozer E, et al. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. *Allergy*. 2021;76:816–30.
92. Kocatürk E, Salameh P, Sarac E, Vera Ayala CE, Thomsen SF, Zuberbier T, et al. Urticaria exacerbations and adverse reactions in patients with chronic urticaria receiving COVID-19 vaccination: Results of the UCARE COVAC-CU study. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152:1095–106.
93. Zuberbier T, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Grattan C, Kocatürk E, Kulthanan K, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. *Lancet*. 2024;404:393–404.
94. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153–65.
95. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denherynck K, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:425–48.
96. Xiang YK, Fok JS, Podder I, Yücel MB, Özkoca D, Thomsen SF, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25: 551–69.
97. Lin WK, Lin SJ, Lee WR, Lin CC, Lin WC, Chang HC, et al. Effectiveness and safety of immunosuppressants and biological therapy for chronic spontaneous urticaria: A network meta-analysis. *Biomedicines*. 2022;10:2152.
98. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denherynck K, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: A meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155:29–38.
99. 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;6:586–99.
100. Bonnekoh H, Kiefer L, Buttgerit T, Kolkhir P, Lütke-Eversloh M, Scheffel J, et al. Anti-IL-23 treatment with tildrakizumab can be effective in omalizumab-refractory chronic spontaneous urticaria: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2578–80.
101. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:799–804.
102. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Laws E, Maloney J, et al. Dupilumab reduces urticaria activity, itch, and hives in patients with chronic spontaneous urticaria regardless of baseline serum immunoglobulin E levels. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14:2427–41.
103. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:5–14.
104. Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A review of present indications and off-label uses. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32:97–115.
105. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154:184–94.
106. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Thaçi D, Boch K. Dupilumab in inflammatory skin diseases: A systematic review. *Biomolecules*. 2023;13:634.
107. Eggel A, Pennington LF, Jardetzky TS. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. *Immunol Rev*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1111/imr.13380>. Epub ahead of print.
108. Gomułka K, Tota M, Laska J, Gojny K, Sędek Ł. Serum concentration of IL-5 receptor (IL-5r) and associations with disease severity in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) and atopic dermatitis (AD). *Int J Mol Sci*. 2024;25:7598.
109. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171:505–11.

110. Antonicelli L, Tontini C, Garritani MS, Piga MA, Bilò MB. Efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma and concomitant severe chronic urticaria: an example of personalized medicine? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33:54–6.
111. Sluzevich J. Mepolizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria [Internet]. Jacksonville (FL): Mayo Clinic. 2019 [atualizado em 27 fev. 2025 acesso em 19 out 2024]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494881?cond=chronic spontaneous urticaria&intr=Mepolizumab&rank=1#study-overview](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494881?cond=chronic%20spontaneous%20urticaria&intr=Mepolizumab&rank=1#study-overview)>.
112. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2020;383:1389–91.
113. Altrichter S. A study to investigate the use of benralizumab in patients with chronic spontaneous urticaria who are symptomatic despite the use of antihistamines (ARROYO) (ARROYO) [Internet]. Gaithersburg (MD): AstraZeneca. 2020 [atualizado em 13 mar 2024 acesso em 19 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612725?tab=r>>.
114. Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenço FD, Prearo E, Maruta CW, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:1433–40.
115. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17 IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:469–74.
116. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilay A, Church MK, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2020;50:799–804.
117. Bonnekoh H, Kiefer L, Buttgerit T, Kolkhir P, Lütke-Eversloh M, Scheffel J, et al. Anti-IL-23 treatment with tildrakizumab can be effective in omalizumab-refractory chronic spontaneous urticaria: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2578–80, e1.
118. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384:1800–9.
119. INCEPTION., STUDY. Study to evaluate tezepelumab in adults with chronic spontaneous.s urticaria. [Internet]. Thousand Oaks (CA): Amgen. 2021 [atualizado em 9 abr 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855?cond=Chronic%20Spontaneous%20Urticaria&intr=Tezepelumab&rank=1>>.
120. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Moñino-Romero S, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy.* 2022;77:2355–66.
121. Kaul M, End P, Cabanski M, Schuhler C, Jakab A, Kistowska M, et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci.* 2021;14:1756–68.
122. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150:1498–506.
123. Jain V, Giménez-Arnau A, Hayama K, Reich A, Carr W, Tillinghast J, et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153:479–86.
124. La Roche H. A study of GDC-0853 in participants with refractory chronic spontaneous urticaria (CSU) [Internet]. South San Francisco (CA): Genentech. 2020 [acesso em 26 out. 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03137069?tab=results>>.
125. Metz M, Sussman G, Gagnon R, Staubach P, Tanus T, Yang WH, et al. Fenebrutinib in H₁ antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2021;27:1961–9.
126. Wollam J, Solomon M, Villescaz C, Lanier M, Evans S, Bacon C, et al. Inhibition of mast cell degranulation by novel small molecule MRGPRX2 antagonists. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154:1033–43.
127. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:622–33.
128. ESCIENT., PHARMACEUTICALS. Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of EP262 in subjects with chronic spontaneous urticaria (CALM-CSU) [Internet]. San Diego (CA): Escient Pharmaceuticals, Inc. 2023 [atualizado em 28 mar 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077773>>.
129. Wedi B. Inhibition of KIT for chronic urticaria: a status update on drugs in early clinical development. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023;32:1043–54.
130. Muñoz M, Kocatürk E, Maurer M, Kolkhir P. Emerging therapeutics in chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2024;44:517–28.
131. Maurer M, Kobielski-Gembala I, Mitha E, Leflein J, Gotua M, Kwiek B, et al. Barzolvolimab significantly decreases chronic spontaneous urticaria disease activity and is well tolerated: Top line results from a phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153:AB366.
132. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, Kiefer L, Merchant K, Alvarado D, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy.* 2023;78:1269–79.
133. CELLDIX., THERAPEUTICS. A phase 3 study of barzolvolimab in participants with chronic spontaneous urticaria (SCSU) [Internet]. Phillipsburg (NJ): Celldex Therapeutics. 2024 [atualizado em 11 abr 2025 acesso em 16 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/search?cond=Chronic%20Spontaneous%20Urticaria&intr=barzolvolimab>>.
134. JASPER., THERAPEUTICS. Dose escalation trial of safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic and preliminary clinical activity of briquilimab in adult patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) (BEACON) [Internet]. Redwood City (CA): Jasper Therapeutics. 2023 [atualizado em 4 fev 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162728?cond=Chronic%20Spontaneous%20Urticaria&intr=Briquilimab&rank=1>>.
135. Metz M, Kolkhir P, Altrichter S, Siebenhaar F, Levi-Schaffer F, Youngblood BA, et al. Mast cell silencing: A novel therapeutic approach for urticaria and other mast cell-mediated diseases. *Allergy.* 2024;79:37–51.
136. Schanin J, Korver W, Brock EC, Leung J, Benet Z, Luu T, et al. Discovery of an agonistic Siglec-6 antibody that inhibits and reduces human mast cells. *Commun Biol.* 2022;5:1226.
137. Lee C. A study to assess subcutaneous lirentelimab (AK002) in chronic spontaneous urticaria [Internet]. Redwood City (CA): Allakos; 2022 [atualizado em 27 set. 2024, acesso em 26 out. 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/search?intr=NCT05528861>>.
138. ALLAKOS. Study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and immunogenicity of AK006 in healthy subjects and subjects with chronic spontaneous urticaria. [Internet]. Redwood City (CA): Allakos. 2023 [atualizado em 29 jan 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/search?intr=NCT06072157>>.