

Questionário recomendado pelo Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU) para avaliação de doentes com urticária crónica em consulta

Questionnaire recommended by the Portuguese Group of Urticaria Studies (GPEU) for the evaluation of patients with Chronic Urticaria in an outpatient clinic

Data de receção / Received in: 30/5/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/9/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 43-49

Margarida Gonçalo^{1,2} , Célia Costa³ , GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária*

¹ Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Clínica de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (CHULN), Lisboa, Portugal

* Ambos os autores contribuíram de igual forma para o artigo

** GPEU – outros membros do GPEU que contribuíram para a discussão/comentários ao artigo (por ordem alfabética de apelido): Pedro Andrade, Ana Brasileiro, Gisela Calado, Leonor Caldeira, Sofia Campina, Leonor Carneiro Leão, Sara Carvalho, Ana Paula Cunha, Leonor Cunha, Ruben Duarte Ferreira, Helena Falcão, Emília Faria, Sofia Farinha, José Alberto Ferreira, Paulo Filipe, Arminda Guilherme, Martinha Henrique, Anabela Lopes, Cristina Lopes, Manuela Loureiro, Teresa Marques Pereira, Pedro Mendes-Bastos, Paulo Morais, Pedro Morais Silva, Marta Neto, Ana Pereira, Celso Pereira, Helena Pité, Leonor Ramos, Isabel Rosmaninho, Natacha Santos, Filipa Semedo, Ana Sokolova, Rui Tavares-Bello, Ana Todo Bom, Ana Rita Travassos, Paulo Varela, Jorge Viana, Leonor Viegas

RESUMO

A urticária crónica (UC) é uma doença complexa, multifatorial, com diferentes fenótipos e endótipos, comum na prática clínica e que tem um impacto significativo na qualidade de vida do doente. O diagnóstico é essencialmente clínico. Os exames complementares podem contribuir para despistar fatores etiológicos/de agravamento e/ou comorbilidades, mas são escassos os biomarcadores de diagnóstico e/ou prognóstico e/ou resposta à terapêutica. Assim, na primeira consulta de um doente com UC, o Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU)

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.077>

propõe a realização de um interrogatório sistematizado, uniformizado e que permita identificar parâmetros associados a maior gravidade e que conduzam à otimização da terapêutica ou à orientação de exames complementares de diagnóstico.

Palavras-chave: Angioedema, consulta, questionário, urticaria, urticária crónica espontânea (UCE), urticária crónica induzível (UCInd).

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Chronic urticaria (CU) is a complex, multifactorial disease, with different phenotypes and endotypes, common in clinical practice, which has a significant impact on the patient's quality of life. The CU diagnosis is essentially clinical. Additional tests may be necessary to screen for etiological/aggravating factors and/or comorbidities but currently, biomarkers of diagnosis and/or prognosis and/or therapy response are scarce. Thus, in the first evaluation of a CU patient, the Portuguese Group of Urticaria Studies (GPEU) proposes a systematic, standardized questionnaire, which allows for the identification of parameters associated with greater severity and which leads to the optimization of therapy or the guidance of complementary diagnostic tests.

Keywords: Angioedema, chronic spontaneous urticaria (CSU), chronic inducible urticaria (CIndU), outpatient clinic, questionnaire, urticaria.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A urticária crónica (UC) afeta 0,5-1% da população europeia⁽¹⁾ e pode persistir vários anos, interferindo de forma significativa na qualidade de vida dos doentes, sobretudo devido ao prurido e angioedema⁽²⁻⁴⁾. Na fisiopatologia da UC espontânea (UCE) há evidência de autoimunidade tipo I (autoalergia com IgE anti-self) ou tipo IIb (IgG antirreceptor de alta afinidade da IgE e/ou anti-IgE)^(5,6), mas são escassos os testes disponíveis na prática clínica para distinguir estes dois subtipos de UCE que exibem distintas respostas terapêuticas⁽⁷⁾. Ainda fatores exógenos (fármacos, infeções, alimentos ou stress) podem contribuir para a desgranulação mastocitária, e outros estímulos, como o exercício físico, a fricção

ou pressão na pele, a exposição ao frio, calor ou luz podem ser responsáveis pelos diferentes tipos de UC induzível (UCInd) que podem existir de forma isolada ou associadas à UCE, conferindo-lhe maior duração e resistência à terapêutica^(2,8). Na UCE são frequentemente identificadas comorbilidades (autoimunes, atópicas, psiquiátricas, cardiometabólicas)⁽⁴⁾ que podem agravar a urticária ou orientar para o diagnóstico de endótipos da UCE^(6,9,10). Ainda na avaliação do doente com urticária importa excluir doenças que se manifestam por lesões urticariformes (máculo-papulas) e/ou angioedema e que têm tratamento e prognósticos diferentes^(11,12). São exemplos as síndromes autoinflamatórias congénitas (criopiri-

nopatias ou interferonopatias) ou adquiridas (síndrome de Schnitzler ou doença de Still de adulto) e a vasculite urticariana hipo ou normocomplementémica, em que as lesões de urticária são menos pruriginosas, podem acompanhar-se de dor e/ou outros sintomas gerais e podem deixar equimose ou pigmentação residual transitória⁽¹³⁾, e ainda o angioedema não histaminérgico, que surge sem urticária e eventualmente acompanhado de sintomas digestivos e/ou respiratórios (angioedemas hereditários ou adquiridos, como os induzidos por fármacos, como os inibidores do enzima de conversão da angiotensina)^(11,12,14).

Após identificação e eliminação de fatores desencadeantes e/ou de agravamento, no tratamento da UC estão preconizados fármacos que interferem nos seus mecanismos fisiopatológicos com o objetivo do controlo total dos sinais e sintomas da UCE de forma rápida e segura, numa escalada terapêutica de acordo com as recomendações internacionais e do Grupo Português de Estudos de Urticária (GPEU). Como primeira linha estão preconizados os anti-histamínicos de segunda geração não sedativos em dose diária até 4 vezes a dose diária recomendada em RCM, seguindo-se o omalizumab e depois a ciclosporina^(11,15). De momento, são escassos os biomarcadores para orientar o diagnóstico e/ou prognóstico de UCE, e não estão definitivamente implementados alguns capazes de prever a resposta terapêutica^(4,7,16). Além da elevação da proteína C-reativa (PCR), velocidade de sedimentação e D-dímeros habitualmente associados a formas de urticária mais grave e com menor resposta aos anti-H1^(7,17), a UCE com evidência de autoalergia associa-se a elevação da IgE total sérica basal e resposta rápida ao omalizumab⁽¹⁸⁾, enquanto na UCE com predomínio de autoimunidade do tipo IIb encontramos mais frequentemente basopenia, eosinopenia, IgE total sérica muito baixa, anticorpos antinucleares, teste do soro autólogo e teste de ativação dos basófilos positivos⁽¹⁹⁾ e uma resposta mais lenta ou mesmo insuficiente ao omalizumab⁽⁵⁻⁷⁾ e, ao contrário, uma resposta melhor à ciclosporina⁽¹⁶⁾. Contudo, os estudos não são absolutamente concordantes quanto ao real valor destes biomarcadores, e existem

outros fatores ainda mal conhecidos que influenciam o curso da UCE e da resposta ao tratamento.

Assim, na abordagem de um doente com UC importa conduzir um interrogatório sistematizado que identifique aspetos da UCE associados a maior gravidade e que conduzam à otimização da terapêutica ou à orientação de exames complementares de diagnóstico com base na anamnese clínica⁽¹⁵⁾.

Neste sentido, o GPEU propõe a utilização de um questionário na primeira consulta de doentes com UC que inclui a avaliação dos seguintes parâmetros (Tabela 1):

- 1 – Idade de início, tempo de evolução da UC e existência de episódios prévios de urticária;
- 2 – Caracterização das lesões (duração de cada lesão individualmente, evolução ou não para hiperpigmentação residual, associação a prurido ou outros sintomas);
- 3 – Associação de angioedema às lesões máculo-papulares ou presença de angioedema isolado e, neste caso, a sua duração, localização e associação com sintomas digestivos ou respiratórios e eritema *marginatum*⁽¹⁴⁾;
- 4 – Localização principal das lesões máculo-papulares, dimensão e número total de lesões por dia, número de dias com lesões por semana, intensidade diária do prurido, e número de dias com angioedema, que podem ser medidos pela escala de gravidade da urticária e do angioedema, respetivamente urticaria activity score 7 – UAS7 – e angioedema activity score (AAS), ainda que estes sejam dados retrospectivos e não disponíveis na consulta inicial⁽⁶⁾;
- 5 – Fatores desencadeantes ou agravantes de lesões, nomeadamente fármacos do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides;
- 6 – Coexistência de UCInd diagnosticada pela clínica e/ou por testes comprovativos;
- 7 – Comorbilidades, como patologias alérgicas ou autoimunes, que poderão orientar, respetivamente, para UCE do tipo I ou IIb⁽⁶⁾, patologia psiquiátrica,

- nomeadamente ansiedade e depressão, que podem ser um fator agravante da UCE, síndrome cardiometabólica com obesidade que pode condicionar a resposta ao tratamento com omalizumab ou hipertensão arterial que pode limitar a utilização de ciclosporina⁽¹⁶⁾;
- 8 – Identificação de medicação crónica para outras patologias e utilização pontual de fármacos para patologia aguda e avaliação da sua relação com o curso da UC;
 - 9 – História familiar de urticária e/ou angioedema, patologia atópica ou autoimune;
 - 10 – Terapêuticas prévias, respetivas doses, tempos de tratamento e efeito sobre a UCE;
 - 11 – Controlo da UC e seu impacto na qualidade de vida, que podem ser avaliados pelos testes de controlo da urticária e/ou angioedema – urticaria control test (UCT) e angioedema control test (ACT) – que avaliam também o impacto da UCE

Tabela 1. Questões a colocar num doente com urticária crónica na consulta inicial

Aspetos demográficos	Género, idade Peso _____ kg; altura _____ cm; IMC _____
Evolução urticária	Idade início/tempo evolução Episódios prévios UC ou urticária aguda
Lesões de urticária	Duração individual – <1h, 1-6h, 6-24h, >24h Lesão residual (Não/Sim) Localização: todo o corpo/ preferencialmente tronco, membros, mãos, pés, face ou couro cabeludo Prurido – 0 a 3 (de zero a muito intenso-3) ^a Dor – 0/1 Sintomas gerais (Não/Sim) – astenia, cefaleias, febre recorrente, dores articulares, ósseas ou musculares, mal-estar geral ou dispneia e lipotimia
Angioedema	Não/Sim Isolado/com urticária Duração <6h, 6-24h, >24h ou >2 dias Localização: pálpebras, lábios, resto da face, língua, mãos, pés, genitais, ou _____ Com/Sem dispneia, cólicas abdominais ou outros sintomas sistémicos
Fatores desencadeantes/ /agravantes Assinalar se testes comprovativos de UCInd (S/N)	Exercício físico discreto ou mais violento Exposição/contacto ao frio (ar frio, água fria, bebidas frias, baixa da temperatura corporal) Exposição ao calor Exposição solar Fricção na pele (dermografismo) Pressão na pele – lesões retardadas? angioedema?
Outros fatores agravantes	Stress Medicamentos (AINE, ...) Infeções Alimentos
Comorbilidades	Atopia (Asma/rinite alérgica, eczema atópico) Tiroidite autoimune ou doença tireoideia Outra doença autoimune (LES,AR, vitiligo, gastrite atrófica) Patologia psiquiátrica (depressão/ansiedade/outra) Obesidade HTA Diabetes <i>mellitus</i> (insulinotratada/não)

na qualidade de vida dos doentes⁽⁶⁾, ou por testes mais específicos para avaliar a qualidade de vida, nomeadamente o DLQI (dermatology life quality index) e o CU-Q₂oL, também validados em português⁽²⁰⁾.

Este questionário com uma avaliação clínica sistematizada do doente com UC, além de permitir estabelecer um diagnóstico correto de UCE e/ou UCInd e identificar

doentes com lesões urticariformes ou angioedema potencialmente relacionadas com outras patologias, permite caracterizar formas mais graves de UC que necessitam de um incremento mais rápido na escalada terapêutica (presença de angioedema, associação a UCInd, longa duração, grande impacto na qualidade de vida), fatores exógenos ou comorbilidades que podem contribuir para o agravamento da UC ou limitar o recurso a algumas terapêuticas e, eventualmente, orientar para a realização de

Tabela 1. Questões a colocar num doente com urticária crónica na consulta inicial (continuação)

Antecedentes familiares	Urticária aguda – Não/Sim UCE/UCInd – Não/Sim Angioedema – Não/Sim Atopia Não/Sim _____ (asma, rinite alérgica, dermatite atópica) Doença autoimune Não/Sim _____
Terapêuticas prévias	AH ₁ -2G – Não/Sim Quais _____ Dose 1x/2x/3x/4x _____ Dose 1x/2x/3x/4x _____ Dose 1x/2x/3x/4x Duração de tratamento _____ resposta (RC/RP/NR) reações adversas Não/Sim _____ AH ₁ -1G – Não/Sim _____ Omalizumab – Não/Sim _____ dose _____ duração _____ resposta (RC/RP/NR); reações adversas Não/Sim _____ Ciclosporina – Não/Sim _____ dose _____ duração _____ resposta (RC/RP/NR); reações adversas Não/Sim _____ Corticoides orais – Não/Sim _____ dose _____ resposta (RC/RP/NR); reações adversas Não/Sim _____ N.º ciclos de corticoides orais: _____ Outros _____ dose _____ resposta _____
PROMs	UCT e ACT UAS7, AAS7 ^b Urticária <7 dias, 7-14 dias, 15-21 dias, > 21 dias ou todos os dias) Angioedema 1 dia, 1-3 dias, 4-6 dias, 7-13 dias, ≥14 dias Perturbação sono N/S DLQI ou CU-Q ₂ oL

^a Quantificar o prurido de acordo com a escala UAS.

^b Serão difíceis de avaliar na primeira consulta, pois são registos retrospectivos, pelo que poderá ser substituído pelas questões seguintes em relação ao número de dias com lesões nas últimas 4 semanas.

Abreviaturas: IMC – índice de massa corporal; N/S ou S/N – não/sim ou sim/não; UCInd – urticária crónica indutível; UCE – urticária crónica espontânea; AINE – anti-inflamatórios não esteroides; AH₁-2G – anti-histamínicos de segunda geração não sedativos; RC/RP/NR – resposta completa/resposta parcial/não resposta; AH₁-1G – Anti-histamínicos de primeira geração sedativos; PROMs – patient reports outcomes measures; UCT – urticaria control test; ACT – angioedema control test; UAS7 – urticaria activity score 7 dias; AAS7 – angioedema activity score 7 dias; DLQI – Dermatology life quality index, CU-Q₂oL – Chronic urticaria questionnaire on quality of life.

exames complementares para despiste de patologias associadas.

Não foi avaliado o tempo que este questionário sistematizado acrescenta numa primeira consulta de urticária, o que poderá ser um fator limitante no Serviço Nacional de Saúde, nem foi validado o questionário em relação à sua exequibilidade e facilidade de aplicação na população nacional, o que se pretende em estudo futuro. Contudo, no seguimento de um doente com UCE a anamnese é primordial e a sua realização de uma forma detalhada e sistematizada contribuirá certamente para melhorar a orientação de cada doente. A avaliação sistemática destes dados recolhidos nas várias consultas de urticária existentes no país, que se pretende realizar no futuro, permitirá conhecer melhor a realidade nacional e acompanhar melhor os doentes com UC.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Margarida Gonçalves  0000-0001-6842-1360

Célia Costa  0000-0001-8313-1505

Autores correspondentes:

Margarida Gonçalves

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Email: mgoncalo@fmed.uc.pt

Célia Costa

Serviço de Imunoalergologia

Hospital de Santa Maria,

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte

Avenida Prof. Egas Moniz

1649-035 Lisboa

Email: dra.celiacosta.73@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Fricke J, Lau S, Ávila G, Keller T, Maurer M, Zuberbier T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe : Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75:423-32, doi: 10.1111/all.14037.
2. Gonçalves M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein J, Ensina L, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and the society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36, doi: 10.1111/bjd.19561.
3. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-16, doi: 10.1111/bjd.14203.
4. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Urticária crónica na prática clínica de Vida Real em Portugal: Características basais do estudo multicêntrico não-intervencional AWARE Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional. *Acta Med Port*. 2019;32(2):133-40, doi: 10.20333/amp.14477.
5. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez- Arnau A, Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria (aiCSU): Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36, doi: 10.1111/all.13949.
6. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-33. doi: 10.1159/000507218.
7. FokJS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965-81.
8. Curto-Barredo L, Riba-Archila L, Roura-Vives G, Pujol R, Giménez-Arnau A. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venerol*. 2018;98(7):641-7, doi: 10.2340/00015555-2941.
9. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72:1440-60, doi: 10.1111/all.13182.
10. 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(12):1196-208, doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.
11. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(1):1393-414. doi: 10.1007/s11882-018-0789-3.

12. Davis MDPP, van der Hilst JCH, Hilst JCH Van Der. Mimickers of urticaria: Urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2018;6(4):1162-70. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.006.
13. Batista M, Calado R, Gil F, Cardoso JC, Tellechea O, Gonçalo M. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol.* 2021;48(8):1020-26. doi: 10.1111/cup.13985.
14. Batista M, Alves F, Gonçalo M. Os vários tipos de angioedema: Classificação, diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2019;77:119-27, doi: 10.29021/spdv.77.2.1064.
15. Costa C, Gonçalo M, Português G, Urticária DE De, Bom AT, Botelho C, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da urticária crónica espontânea: Recomendações em Portugal. *Acta Med Port.* 2016;29(11):763-81, doi: 10.20344/amp.8294.
16. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):199-200, doi: 10.1111/bjd.17005.
17. Marcelino J, Costa C, Aguiar P, Pereira-Barbosa M. Identification of different response patterns to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Rev Port Imunoalergologia.* 2018; 26(2):109-19.
18. Caldeira LE, Paulino M, Coutinho C, Neto M, Pereira-Barbosa M, Costa C. Clinical experience of a specialized urticaria outpatient clinic from a Portuguese UCARE. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764 1489.209.
19. Costa C. Diagnóstico de urticária crónica autoimune: estudo de ativação dos basófilos por citometria de fluxo. Master thesis dissertation in medical Immunology University of Lisbon [Internet]. Lisbon; 2008. Available from: http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/10911/18102_ulsd_dep.17630_Tese_de_mestrado_completa_2008.pdf.
20. Ferreira PL, Gonçalo M, Ferreira JA, Costa AC, Todo-Bom A, Abreu CL, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):190, doi 10.1186/s12955-019-1266-y.