

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE (PPgS)

Tháís Abranches Bueno Sabino Bertges

**Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica espontânea tratados com
omalizumabe**

Juiz de Fora

2026

Thaís Abranches Bueno Sabino Bertges

**Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica espontânea tratados com
omalizumabe**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Imunopatologia e Imunologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Juiz de Fora

2026

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bertges, Thaís Abranches Bueno Sabino.
Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica espontânea tratados com omalizumabe / Thaís Abranches Bueno Sabino Bertges. -- 2026.
82 f. : il.

Orientador: Fernando Monteiro Aarestrup
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2026.

1. Urticária Espontânea Crônica. 2. Anti-Histamínicos de Segunda Geração. 3. Omalizumabe. 4. Linfopoietina Estromal Tímica. I. Aarestrup, Fernando Monteiro, orient. II. Título.

Thais Abranches Bueno Sabino Bertges

Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica espontânea tratados com omalizumabe

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 23 de março de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcos de Assis Moura

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Glauce Cordeiro Uilhôa Tostes

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof. Dr. Alexandre de Tarso Machado

Centro Universitário Presidente Antônio Carlos

Juiz de Fora, 27/04/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Glauce Cordeiro Uilhôa Tostes, Usuário Externo**, em 05/05/2026, às 21:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcos de Assis Moura, Professor(a)**, em 06/05/2026, às 13:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre de Tarso Machado, Usuário Externo**, em 07/05/2026, às 19:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Beatriz Julião Vieira Aarestrup, Vice-Chefe de Departamento**, em 08/05/2026, às 10:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP, Usuário Externo**, em 08/05/2026, às 13:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2961122** e o código CRC **D356CDBC**.

Ao meu marido Klaus, pelo apoio, parceria e incentivo, desde o vestibular de Medicina, sempre presente, encorajando-me e investindo em mim, em todas as etapas da minha vida profissional e pessoal.

Aos meus pais, SÉrvulo e Wanda, por todos os ensinamentos, pela base que me deram.

A vocês todo meu amor e gratidão!

AGRADECIMENTOS

Cheguei ao fim desta jornada com muita fé, que me proporciona saúde, sabedoria, orientação e equilíbrio para caminhar!

Ao meu irmão Gustavo, que me presenteou com a minha linda sobrinha e afilhada, Pietra, vocês são a razão da minha vida!

À minha avó Renée e à memória das minhas avós, aos meus tios e primos, todos sabem como sou feliz pela maravilhosa família que tenho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da UFJF, pela infraestrutura e oportunidade de dar mais um passo em minha vida profissional.

Ao meu orientador, professor Doutor Fernando Monteiro Aarestrup, também meu coorientador do Mestrado, pela paciência, generosidade e compreensão. Juntamente com a professora Doutora Beatriz Julião Vieira Aarestrup, minha orientadora do Mestrado, são as minhas grandes inspirações na docência e pesquisa.

Aos professores do Doutorado, que não mediram esforços para o ensinar, colocando suas experiências e conhecimentos a disposição para minha melhor formação.

Aos professores Doutores José Otávio Amaral Corrêa, Giovanni Montesano Schettino e Tuany Mageste Limongi Zamperlim, pela colaboração na análise da linfopoiética estromal tímica (TSLP) e análise estatística.

Aos professores Doutores Fernando Monteiro Aarestrup, Marcos de Assis Moura, Adriano Miranda de Sousa, Glauce Cordeiro Ulhôa Tostes e Alexandre de Tarso Machado, que compõem a banca pública de defesa desta tese, tendo desde já a certeza de que seus julgamentos e sugestões serão essenciais na condução do saber e para o meu aperfeiçoamento profissional.

À toda equipe da UCARE HMTJ, pelo auxílio neste projeto, especialmente às queridas Carla, Paula e Renata, pela colaboração para a concretização desse trabalho.

À querida Natália, a amizade construída durante o Doutorado, que vamos estender por toda nossa vida, pelo apoio irrestrito e ensinamentos. Caminhar ao seu lado tornou os momentos desafiadores mais leves.

Aos anônimos pacientes, pela confiança e por terem contribuído intensamente para desenvolvimento deste estudo. A vocês o meu carinho e respeito!

Aos meus amigos, que de uma forma ou de outra me incentivaram e brindaram com suas amizades e carinho.

Aqui nesta praia onde
Não há nenhum vestígio de impureza,
Aqui onde há somente
Ondas tombando ininterruptamente,
Puro espaço e lúcida unidade,
Aqui o tempo apaixonadamente
Encontra a própria liberdade (Liberdade – Sophia de Mello Breyner
Andresen).

RESUMO

A urticária crônica espontânea (UCE) é definida pela presença de urticária recorrente, angioedema ou ambos por período igual ou superior a seis semanas. Este estudo avaliou os níveis séricos de linfopietina estromal tímica (TSLP) em pacientes com UCE tratados com omalizumabe comparados àqueles tratados com anti-histamínicos H1 de segunda geração (sgAH). Trata-se de um estudo observacional quantitativo com componente transversal (dosagem de TSLP aos 90 dias) e componente longitudinal (avaliação clínica por UAS7 em 0, 3 e 6 meses), no qual foram selecionados, entre janeiro de 2022 a dezembro de 2023, 36 pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 12 anos, diagnosticados com UCE no Centro de Diagnóstico e Tratamento de Urticária (UCARE) do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus em Juiz de Fora-MG. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: G1 (controle, n = 18), tratados com sgAH, e G2 (n = 18), tratados com omalizumabe. Decorridos noventa dias do início da pesquisa, foram realizadas coletas de sangue em todos os pacientes para análise dos níveis séricos de TSLP, por meio de ensaio imunoabsorvente enzimático (ELISA). Os participantes do G2 foram avaliados trimestralmente pela *Urticaria Activity Scale* (UAS7), no *baseline* e após três e seis meses. Com o *software GraphPad Prism* (versão 6.0) foram utilizados o teste de *Shapiro-Wilk* e *teste-t*, com nível de significância de $p < 0,05$. Da amostra final (N = 29), o sexo feminino foi predominante (89,7%) e a média geral de idade foi de $40,90 \pm 9,05$ anos, sendo maior no G2 (omalizumabe, $42,13 \pm 9,27$ anos). A comparação dos valores médios dos níveis séricos de TSLP entre G2 (n = 16: $781,63 \pm 510,30$ pg/mL) e G1 (n = 13: $836,44 \pm 439,97$ pg/mL), não demonstrou diferença significativa ($p = 0,3811$). Do ponto de vista clínico, a UAS7 dos pacientes tratados com omalizumabe demonstrou reduções importantes nas pontuações do *baseline* tanto para o primeiro quanto para o segundo trimestre de acompanhamento. Conclui-se que os níveis séricos de TSLP foram semelhantes entre os pacientes tratados com omalizumabe e aqueles tratados com sgAH. Ao longo de seis meses, os pacientes tratados com omalizumabe apresentaram reduções importantes nas pontuações da UAS7, demonstrando impacto clínico positivo. Estes achados demonstram que, neste estudo, a eficácia clínica do omalizumabe na UCE pode ocorrer independentemente de alterações detectáveis nos níveis séricos de TSLP.

Palavras-chave: Urticária Espontânea Crônica. Anti-Histamínicos de Segunda Geração. Omalizumabe. A.

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is defined by the presence of recurrent urticaria, angioedema, or both for a period equal to or greater than six weeks. This study evaluated serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP) levels in CSU patients treated with omalizumab compared to those treated with second-generation H1 antihistamines (sgHA). This is a quantitative observational study with a cross-sectional component (TSLP measurement at 90 days) and a longitudinal component (clinical evaluation by UAS7 at 0, 3, and 6 months), in which 36 patients of both sexes, aged 12 years or older, diagnosed with CSU at the Urticaria Diagnosis and Treatment Center (UCARE) of the Hospital and Maternity Therezinha de Jesus in Juiz de Fora-MG, were selected between January 2022 and December 2023. Patients were divided into two groups: G1 (control, n = 18), treated with sgAH, and G2 (n = 18), treated with omalizumab. Ninety days after the start of the study, blood samples were collected from all patients for analysis of serum TSLP levels using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Participants in G2 were evaluated quarterly using the Urticaria Activity Scale (UAS7), at baseline and after three and six months. The Shapiro-Wilk test and t-test were used with GraphPad Prism software (version 6.0), with a significance level of $p < 0.05$. From the final sample (N = 29), females predominated (89.7%), and the overall mean age was 40.90 ± 9.05 years, being higher in G2 (omalizumab, 42.13 ± 9.27 years). Comparison of mean serum TSLP levels between G2 (n = 16: 781.63 ± 510.30 pg/mL) and G1 (n = 13: 836.44 ± 439.97 pg/mL) showed no significant difference ($p = 0.3811$). From a clinical standpoint, the UAS7 of patients treated with omalizumab showed significant reductions in baseline scores for both the first and second trimesters of follow-up. It is concluded that serum TSLP levels were similar between patients treated with omalizumab and those treated with sgAH. Over six months, patients treated with omalizumab showed significant reductions in UAS7 scores, demonstrating a positive clinical impact. These findings demonstrate that, in this study, the clinical efficacy of omalizumab in CSU can occur independently of detectable changes in serum TSLP levels.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria. Second Generation Antihistamines. Omalizumab. Thymic Stromal Lymphopoietin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Ilustração da prevalência global de UC.....	18
Figura 2	- Ilustração do mecanismo da inflamação T2.....	21
Quadro 1	- Primeira abordagem para o tratamento da UCE.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bcl-xL	Proteína linfoma de células B
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CV	Coefficiente de Variação
CU-Q2oL	Questionário de Qualidade de Vida na Urticária Crônica
DA	Dermatite Atópica
DC	Células Dendríticas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EASI50	Índice de Área e Gravidade do Eczema
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
ELISA	Ensaio Imunoabsorvente Enzimático
ER	Respondedores precoces
EUA	Estados Unidos da América
FcεRIα	Receptor de Alta Afinidade para IgE
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos
H1R	Receptor H1 periférico acoplado à proteína G
HGF	Fator de crescimento hematopoiético
HMTJ	Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus
IC	Intervalo de Confiança
IFN-γ	Interferon gama
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
ISS	<i>Itch Severity Socore</i> (Escala de Gravidade da Coceira)
JNK	Quinase N-terminal c-JUN
LR	Respondedores tardios
mAb	Anticorpo Monoclonal
MC	Mastócitos
Mc1-1	Proteína leucemia mieloide 1

MDC	Quimiocina derivada de macrófagos (CCL22)
mg	Miligrama
MG	Minas Gerais
mg/kg	Miligrama por quilograma
mL/kg	Mililitro por quilograma
MMF	Micofenolato de mofetila
MTSS	Pontuação média total dos sintomas
MTX	Metotrexato
N	Amostra
n	Número na amostra
NFAT	Fator nuclear de células T ativadas
NKT	Células T Natural Killer
nº.	Número
NR	Não respondedores
PR	Respondedores parciais
QV	Qualidade de Vida
RR	Risco Relativo
SCORAD	Avaliação Global do Investigador
SDF-1	Fator-1 derivado do estroma
SFM	Sistema Fagocitário Mononuclear
sgAH	Anti-histamínicos H1 de segunda geração
STAT	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
SUPREMA	Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TARC	Quimiocina regulada pelo timo e pela ativação (CCL17)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCS	Corticosteroides tópicos
Th2	T helper 2
TSLP	Linfopoietina Estromal Tímica
UAS7	<i>Urticaria Activity Scale</i>
UC	Urticária Crônica
UCARE	<i>Global Network of Urticaria Centers of Reference and Excellence</i>
UCE	Urticária Crônica Espontânea
UCI	Urticária Crônica Induzida

UCT	Teste de Controle da Urticária
UI/mL	Unidade Internacional por miligrama

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
α	Alfa
γ	Gama
\geq	Maior ou igual
=	Igual
<	Menor
°C	Grau Celsius
®	Marca registrada
\pm	Desvio-padrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES DA UCE.....	18
2.2	FISIOPATOLOGIA DA UCE – INFLAMAÇÃO T2	19
2.2.1	Linfopietina estromal tímica (TSLP)	22
2.3	TRATAMENTO DA UCE	26
2.3.1	Anti-histamínicos H1 de segunda geração (sgAH)	28
2.3.2	Omalizumabe	29
3	OBJETIVOS	35
3.1	OBJETIVO GERAL	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	36
4.2	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	36
4.3	AMOSTRA E MÉTODOS	36
4.4	COLETA DE DADOS	37
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	68
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	78
	APÊNDICE B – Escala UAS7	82

1 INTRODUÇÃO

A Urticária Crônica Espontânea (UCE) é definida pela presença de urticária pruriginosa e/ou angioedema que persiste por um período superior a seis semanas, sem indicação de fatores desencadeantes externos evidentes (Maurer; Rosén; Hsieh, 2013; Zuberbier et al., 2022). O perfil clínico e as perspectivas de saúde dos indivíduos com UCE apresentam variações consideráveis, sendo influenciados por múltiplos fatores que contribuem para o polimorfismo clínico e para o desenvolvimento do curso terapêutico (Alen Coutinho et al., 2020). O período de duração da condição geralmente varia de um a cinco anos; entretanto, em aproximadamente 11 a 14% dos casos, a UCE mantém-se por um período superior a cinco anos (Maurer; Rosén; Hsieh, 2013; Maurer et al., 2013). As estimativas médias ponderadas da proporção acumulada de pacientes com UCE remitente ao longo de um, cinco e vinte anos foram de 17, 45 e 73%, respectivamente (Balp et al., 2022).

A fisiopatologia da UCE ainda não foi totalmente esclarecida. Em cerca de metade dos indivíduos afetados, a causa subjacente permanece em grande medida desconhecida (Borzova; Grattan, 2013), mesmo após uma década de monitoramento (Bansal; Bansal, 2019). Os desafios predominantes associados a esse tipo de urticária incluem a dificuldade em identificar um agente desencadeante específico e a natureza imprevisível da condição, o que frequentemente resulta em frustração tanto para os pacientes quanto para os médicos. Indivíduos acometidos por UCE descrevem uma redução na Qualidade de Vida (QV) devido ao caráter persistente e duradouro dessa enfermidade (Curto-Barredo et al., 2018; Maurer; Rosén; Hsieh, 2013; Maurer et al., 2017b). As manifestações da UCE exercem uma influência significativa na QV relacionada à saúde dos pacientes, abrangendo prejuízos ao padrão de sono, redução do bem-estar físico e emocional, além de um desempenho insatisfatório tanto na esfera escolar quanto na profissional (Ghazanfar et al., 2020; Gonçalo et al., 2021; Maurer et al., 2020a).

A avaliação da UCE pode representar um desafio, sendo a *Urticaria Activity Scale* (UAS7) um dos métodos mais frequentemente utilizados para esse propósito. Essa ferramenta fundamenta-se na autoavaliação diária do paciente acerca dos principais sintomas, como pápulas e coceira. Cada sintoma é classificado mediante uma escala de “0” a “3”, onde “0” indica ausência de intensidade e “3” representa intensidade grave. Os indivíduos registram suas pontuações ao longo de sete dias consecutivos, resultando em uma pontuação total que varia de “0” a “42” (Zuberbier et al., 2022).

Indivíduos com UCE apresentam resposta insuficiente aos tratamentos disponíveis. Investigações conduzidas por Kolkhir et al. (2022a) e Xiang et al. (2024) indicam que o perfil endótipo da doença influencia a eficácia terapêutica: os pacientes podem apresentar UCE autoimune do tipo I (autoalérgica), UCE autoimune do tipo IIb ou ambos os subtipos. A UCE autoimune do tipo I caracteriza-se pela produção de IgE direcionada a autoalérgenos, enquanto a UCE do tipo IIb envolve autoanticorpos que atuam contra Mastócitos (MC), especificamente com alvo na Imunoglobulina (Ig)E ou no Receptor de Alta Afinidade para IgE (FcεRIα) (Kaplan et al., 2023; Maurer et al., 2020b). A resposta ao omalizumabe costuma ser positiva principalmente em indivíduos portadores de UCE do tipo I, caracterizados por elevados níveis de IgE, enquanto aqueles com a forma tipo IIb, apresentando baixos níveis de IgE, frequentemente exibem uma resposta insatisfatória ao tratamento (Altrichter et al., 2021; Kolkhir et al., 2022a; Xiang et al., 2024). Além disso, esses pacientes tendem a apresentar maior severidade da doença e coexistência de patologias autoimunes adicionais (Foti et al., 2022; Kaplan et al., 2023; Kolkhir et al., 2022a).

As diretrizes internacionais recomendam o tratamento dos pacientes até que uma resposta clínica completa seja alcançada. Atualmente, sugere-se uma abordagem em três etapas. A primeira etapa consiste no uso de Anti-histamínicos H1 de segunda geração (sgAH) na dosagem licenciada. A segunda etapa envolve o aumento do uso de sgAH em até quatro vezes a dosagem licenciada. A terceira etapa consiste na adição do Anticorpo Monoclonal (mAb) anti-IgE, omalizumabe (Asero et al., 2024; Kaplan; Giménez-Arnau; Saini, 2017; Zuberbier et al., 2022). Embora a maioria dos pacientes com UCE alcance o controle completo ou parcial da doença com tratamento gradual, alguns permanecem sem resposta (Asero et al., 2024; Cugno et al., 2010; McLaren et al., 2025).

Ao longo dos últimos anos, ocorreu um avanço substancial na compreensão dos mecanismos que conduzem à ativação dos MC, sendo cada vez mais evidenciado o envolvimento de diversos sistemas biológicos, incluindo autoimunidade, processos inflamatórios, cascatas de coagulação e mecanismos autoalérgicos. Essas interações desempenham papéis cruciais no processo de desgranulação tanto de MC quanto de basófilos, resultando na manifestação clínica da urticária (Asero et al., 2007; Cugno et al., 2010). O mecanismo autoimune está bem estabelecido e fundamenta-se na relação com a autoimunidade tireoidiana, identificada na presença de anticorpos IgG anti-IgE e/ou contra os FcεR1α (Asero et al., 2007). Estima-se que aproximadamente 30 a 50% dos indivíduos com UCE tenham uma etiologia autoimune (Cugno et al., 2010).

A Linfopoiética Estromal Tímica (TSLP) é uma citocina originária das células epiteliais que promove a ativação ampla de múltiplos tipos celulares, incluindo MC e basófilos, os quais participam da patogênese da UCE (McLaren et al., 2025). A participação da TSLP na funcionalidade dos MC é marcada por um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, uma maior duração de vida desses MC e uma influência na regulação do processo apoptótico (Allakhverdi et al., 2007; Gauvreau et al., 2014; Hazzan et al., 2024). A elevação tanto da TSLP quanto da expressão de citocinas iniciadoras do perfil do tipo 2 (T2) foi observada nas lesões de pacientes com UCE, em contraste com os indivíduos controle (Kaplan et al., 2023; Kay et al., 2015). A orientação da TSLP tem o potencial para diminuir as concentrações de IgE e a ativação dos MC, fatores que conjuntamente contribuem para a inflamação cutânea na UCE (McLaren et al., 2025).

Constata-se uma carência de literatura sobre a temática, aliada a um interesse acadêmico crescente na tentativa de esclarecer aspectos relevantes referentes às urticárias, incluindo sua etiologia, fisiopatologia e as abordagens terapêuticas mais eficazes. Também, o manejo clínico constitui um desafio significativo, pois fundamenta-se em fatores como a duração e a frequência das crises, ao invés de considerar o fenótipo individualizado (Song et al., 2013). Embora a maioria dos pacientes apresente um padrão semelhante de lesões cutâneas, há variações em relação ao genótipo, endótipo e fenótipo (Kolkhir et al., 2022b). Contudo, permanece a ausência de tratamentos curativos específicos para a UCE, sendo que até 61% dos pacientes apresentam resistência ao tratamento inicial com sgAH (Kaplan et al., 2023; McLaren et al., 2025; Ping et al., 2020).

À luz do apresentado, os fundamentos teóricos indicam que a hipótese mais consistente é de que os níveis séricos da TSLP serão reduzidos tanto em pacientes com UCE tratados com omalizumabe quanto àqueles tratados com sgAH, devido à presença de elementos que contribuem para a diminuição da inflamação cutânea na UCE.

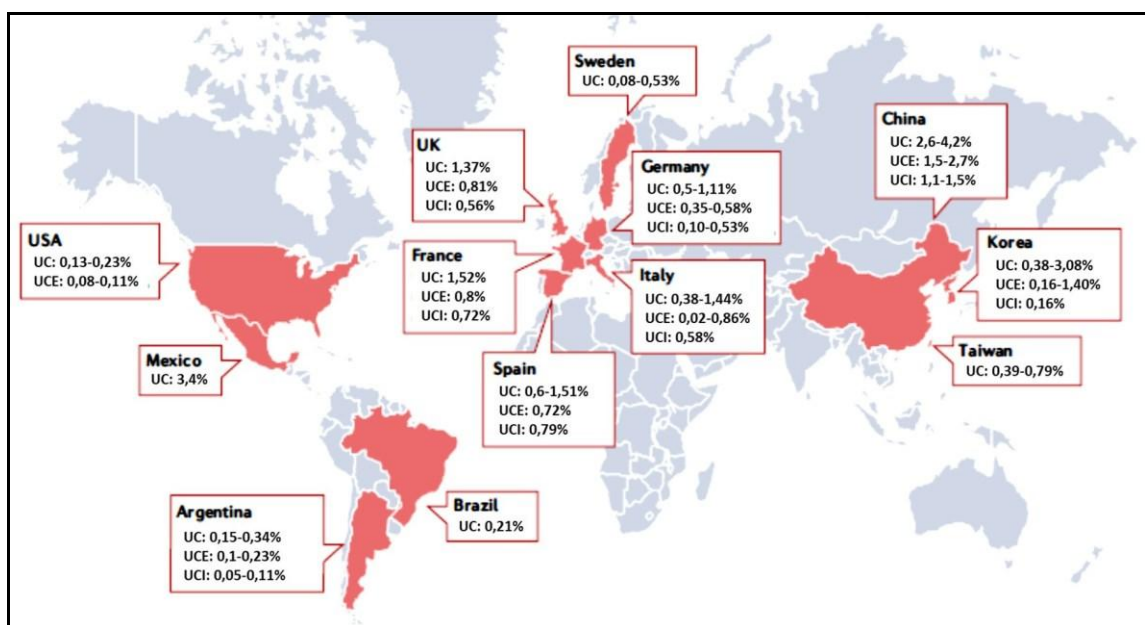
Portanto, de forma inovadora, este estudo centrou-se em avaliar a TSLP em pacientes com UCE tratados com omalizumabe comparados àqueles tratados com sgAH.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES DA UCE

A UCE representa uma condição amplamente disseminada globalmente, afetando indivíduos de todas as faixas etárias, com maior incidência em jovens e mulheres na meia-idade (Gonçalo et al., 2021). Sua frequência na população geral oscila entre 0,5% e 1% (Curto-Barredo et al., 2018; Maurer et al., 2017b; Wertenteil; Strunk; Garg, 2019), sendo avaliada em 0,7% em uma meta-análise conduzida por Fricke et al. (2020), além de registrar um aumento na ordem de duas a dez vezes ao longo dos últimos dez anos (Gonçalo et al., 2021). Em 2017, a prevalência mundial de urticária atingiu cerca de 86 milhões de indivíduos, equivalente a aproximadamente 1,1% da população global (Maurer et al., 2017b). A incidência anual foi estimada em torno de 160 milhões de novos casos, sendo observada uma maior frequência entre as mulheres, com uma proporção de aproximadamente 2:1 (Peck et al., 2021). Pesquisas conduzidas por Gonçalo et al. (2021), Maurer et al. (2017b) e Song et al. (2013) indicaram que na Urticária Crônica (UC), especialmente na UCE, há predomínio feminino, chegando a atingir até 80% das ocorrências. Doenças alérgicas, como a urticária são um problema de saúde global (Figura 1) que afetam a QV dos pacientes nos aspectos relacionados ao sono, escola, trabalho e vida social (Kolkhir et al., 2022b).

Figura 1 – Ilustração da prevalência global de UC



UC (urticária crônica); UCE (urticária crônica espontânea); UCI (Urticária Crônica Induzida).
 Fonte: Kolkhir et al. (2022b).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA UCE – INFLAMAÇÃO T2

Ainda que o mecanismo fisiopatológico subjacente à UCE ainda não esteja totalmente elucidado, a compreensão tradicional aponta para a ativação de MC e basófilos, que resulta na liberação de histamina e leva ao desenvolvimento dos sintomas de urticária e angioedema (Brodell; Beck; Saini, 2008; Schocket, 2006). Investigações histológicas iniciais em pacientes diagnosticados com UCE demonstraram que essa condição é marcada por um acúmulo de células mononucleares e MC, cuja desgranulação é presumidamente relacionada à formação das pápulas (Church et al., 2018).

Pesquisas sobre as citocinas identificadas como TSLP, interleucinas (IL)-25 e IL-33, demonstraram que as células epiteliais exercem funções essenciais na ativação de respostas imunológicas do tipo T helper 2 (Th2) em defesa contra alérgenos e helmintos (Koyasu; Moro, 2011). Análises histopatológicas de lesões cutâneas em indivíduos com UC revelaram a ocorrência de degranulação dos MC e presença de infiltrados perivasculares caracterizados por basófilos e eosinófilos. Também, foram observados um aumento na expressão de citocinas relacionadas à ativação inflamatória T2, incluindo IL-33, IL-25 e TSLP (Kay et al., 2015; Ying et al., 2002).

Uma análise sistemática realizada por Wong e Keith (2020) identificou uma elevação na sensibilidade alérgica, na quantidade de eosinófilos, nos níveis totais de IgE e na presença de autoanticorpos direcionados ao FcεR1α em indivíduos com UC, o que se alinha ao padrão inflamatório T2. Investigação prévia (Ying et al., 2002) revelou que nas lesões cutâneas de pacientes com UCE, ocorreu infiltração de eosinófilos, neutrófilos, monócitos e células T, indicando uma resposta inflamatória T2 similar àquela observada na fase tardia das reações alérgicas mediadas por IgE. De maneira geral, a inflamação T2 pode estar relacionada à patogênese da UC.

De acordo com Koyasu e Moro (2011), as respostas da inflamação do tipo T2 têm sido tradicionalmente vinculadas a doenças atópicas, promovendo o recrutamento e a ativação de células como MC, basófilos e eosinófilos, além de levar ao aumento nos níveis de IgE. A pesquisa conduzida por Jang et al. (2022), que investigou a importância clínica do aumento nos níveis séricos de IgE em indivíduos com UCE, revelou que os pacientes atópicos apresentaram valores de IgE total significativamente superiores aos não atópicos. Foi proposto que o aumento na IgE total possa contribuir para o desenvolvimento da UCE através da ativação de MC, sobretudo em indivíduos atópicos.

A condição inflamatória atópica resulta de um mecanismo inflamatório T2, caracterizado pela proliferação de células Th2 e eosinófilos, bem como pela liberação de citocinas tais como IL-4, IL-13, IL-5, IL-9, IL-31 e IL-33. Além dos MC, ocorre a ativação de diversas células participantes na resposta inflamatória e alterações em numerosos mediadores envolvidos, levando a uma intensificação da resposta inflamatória orientada para o perfil T2 (Yang et al., 2020; Zhou et al., 2022).

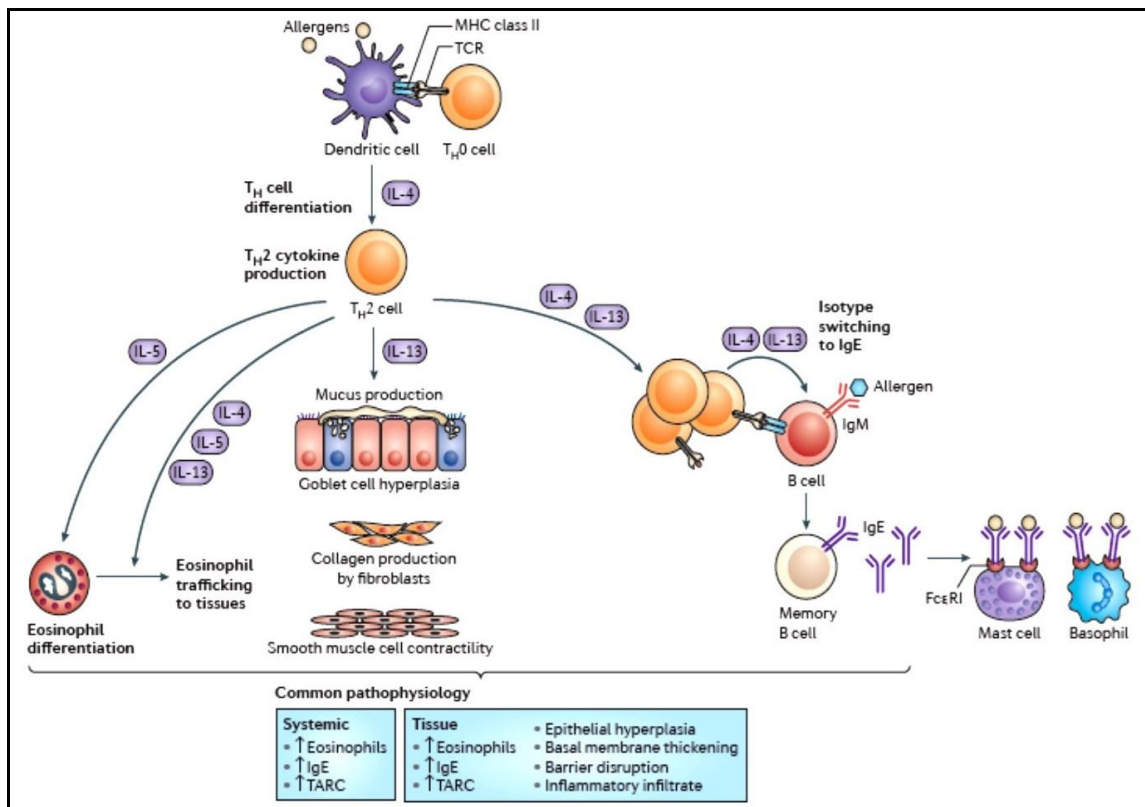
A IgE sérica desempenha papel fundamental no processo de desenvolvimento e manutenção da resposta inflamatória alérgica. O receptor FcεRIα é localizado em MC presentes nos tecidos, basófilos, células musculares lisas das vias aéreas e células apresentadoras de antígenos. Assim, a medição da IgE sérica é uma ferramenta comum na avaliação do estado atópico. A elevação dos níveis de IgE total no soro, considerada um marcador de UCE, pode promover a ativação de MC e basófilos dérmicos, participando da patogênese da condição (Sutton et al., 2019). A IgE aderida à superfície dos MC também desempenha papel na gênese da UCE (Jang et al., 2022).

Segundo Asero et al. (2024), as principais vias na UCE envolvem a ativação e a degranulação dos MC, resultando na liberação de mediadores como a histamina, responsável por causar sintomas como prurido, vermelhidão e edema. Além das ações relativas à autoimunidade, autoalergia, sistema complemento e coagulação, há também a participação de outras células, incluindo eosinófilos, células endoteliais, basófilos, linfócitos B e T e monócitos; além disso, mecanismos adicionais podem estar implicados na ativação dos MC. O papel das alarminas provenientes do epitélio, que estimulam as células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2), levando à produção de Th2 e IgE específica para alérgenos, está atualmente em investigação e pode contribuir para o desencadeamento da ativação mastocitária.

Conforme descrito por Gandhi et al. (2016), a geração de citocinas T2 é propagada e possivelmente desencadeada pelas citocinas IL-25, IL-33 e TSLP, as quais são liberadas na interface da barreira epitelial após insulto tecidual ou contato com alérgenos. A ação dessas citocinas provenientes do epitélio sobre diversos tipos de células inatas, como as ILC2 e os MC, leva à produção de IL-4, IL-5 e IL-13, fomentando uma resposta imunológica T2. Notadamente, a IL-33 funciona como uma alarmina, capaz de polarizar células T imaturas em células Th2 e de reforçar respostas T2 já existentes. Além disso, IL-33 associada à IL-25 também estimula as células linfoides inatas a secretarem elevados níveis de citocinas T2, particularmente IL-5 e IL-13. A TSLP estimula a secreção de citocinas por basófilos, monócitos e células T Natural *Killer* (NKT), além de ativar Células Dendríticas (DC) responsáveis pela preparação e ativação das células T2. Dentre suas diversas funções, as

células Th2 promovem a proliferação de células B, levando à produção de anticorpos que passam por troca de isotipo, resultando em níveis elevados de IgE circulante. A prevalência da resposta inflamatória T2 constitui um dos fatores principais que impulsionam o desenvolvimento de doenças alérgicas. A natureza do antígeno, aliada aos fatores ambientais e genéticos subjacentes, determina a liberação de uma variedade de citocinas que levam ao início ou à amplificação dos processos inflamatórios T2 mediados por células inatas e linfoides. Na interface de barreira contra estímulos ambientais, as citocinas produzidas pelo epitélio, como IL-25, IL-33 e TSLP, desempenham papel fundamental na iniciação das respostas imunológicas T2 ou na intensificação da inflamação T2 já existente. Assim, a IgE constitui um biomarcador fundamental para a ativação das células Th2. A IgE se liga ao receptor $Fc\epsilon RI\alpha$, presente em basófilos e MC, e essa ligação resulta na ativação dessas células bem como na liberação de diversos mediadores inflamatórios através do processo de desgranulação (Figura 2).

Figura 2 – Ilustração do mecanismo da inflamação T2



Fonte: Gandhi et al. (2016).

2.2.1 Linfopoietina estromal tímica (TSLP)

A TSLP é predominantemente produzida por células epiteliais, incluindo os queratinócitos. Essa citocina tem recebido atenção significativa devido à sua capacidade de promover a polarização Th2 e por estar envolvida na etiologia de várias condições alérgicas e inflamatórias em nível sistêmico, afetando a pele e os pulmões (Cianferoni; Spergel, 2014; McLaren et al., 2025; Soumelis et al., 2002; Volpe et al., 2014; Ziegler, 2012). Como resultado, estratégias direcionadas à TSLP, como o uso de tezepelumabe (um anticorpo anti-TSLP), encontram-se em fase de ensaios clínicos destinados ao tratamento de asma e Dermatite Atópica (DA) (Corren et al., 2017; McLaren et al., 2025; Simpson et al., 2018).

Embora a capacidade de resposta dos MC à TSLP tenha sido ocasionalmente documentada ainda permanece incerto se e de que maneira os MC de origem cutânea sejam atingidos pela TSLP (Allakhverdi et al., 2013; Han et al., 2014; Kaur et al., 2012; McLaren et al., 2025; Nagarkar et al., 2012; Rönnberg et al., 2019). Tal questão reveste-se de importância, pois os MC são reconhecidos por sua significativa heterogeneidade, o que implica que seus padrões de resposta variam conforme o subconjunto e a localização em que se encontram (Dwyer et al., 2016; Hazzan et al., 2024; McLaren et al., 2025; Moon et al., 2010).

Soumelis et al. (2002) evidenciaram que a TSLP promoveu uma ativação significativa das DC CD11c⁺ e estimulou a secreção de quimiocinas que atraem células Th2, incluindo a quimiocina regulada pelo timo e pela ativação (TARC, comumente referida como CCL17) e quimiocina derivada de macrófagos (MDC, CCL22). As DC estimuladas por TSLP adquiriram a capacidade de sensibilizar células Th2 virgens para produzirem citocinas pró-alérgicas tais como IL-4, IL-5, IL-13 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de promoverem uma diminuição na expressão de IL-10 e interferon gama (IFN- γ). A TSLP manifestou alta expressão em células epiteliais, particularmente em queratinócitos de pacientes com DA. A presença de TSLP esteve ligada à migração e ativação das células de Langerhans localmente. Essas informações proporcionam uma nova perspectiva acerca da função da TSLP humana e destacam a importância das células epiteliais e das DC no processo inflamatório alérgico.

Segundo Allakhverdi et al. (2007), evidências indicam que a citocina produzida por células epiteliais, conhecida como TSLP, possui potencial de desencadear tanto asma quanto DA, por meio de uma resposta mediada por células Th2, coordenada por DC. Assim descreveram como a TSLP pode iniciar e intensificar processos inflamatórios alérgicos mesmo na ausência de linfócitos T e anticorpos IgE, operando através do sistema imunológico

inato. Além disso, mostraram que a TSLP, em sinergia com a IL-1 e TNF- α , promove a produção elevada de Th2 pelos MC humanos. Também mencionaram que a TSLP é secretada por células epiteliais primárias em resposta a determinados produtos microbianos, lesões físicas ou citocinas inflamatórias. A ativação direta dos MC, mediada pelas células epiteliais e dependente da TSLP, pode ter uma função primordial em formas intrínsecas de doenças atópicas, além de justificar o impacto agravante da infecção e da coceira nesses quadros clínicos.

Allakhverdi et al. (2013) investigaram, *in vitro*, a influência dos MC ativados por IgE nas células estromais mesenquimais (MSC) provenientes da medula óssea, as quais desempenham papel na regulação da proliferação e diferenciação de progenitores CD34⁺. Os MC primários foram obtidos a partir de precursores CD34⁺ e submetidos à ativação por IgE/anti-IgE. As MSC da medula óssea foram cocultivadas com células progenitoras CD34⁺ e posteriormente estimuladas com IL-1/TNF- α ou MC ativados com IgE/anti-IgE utilizando o sistema Transwell. As MSC da medula óssea apresentaram níveis basais baixos de TSLP em condições de homeostase, porém esses níveis se elevaram de forma significativa após estímulo com citocina pró-inflamatórias, tais como IL-1 e TNF- α , ou em resposta à ativação dos MC também promoveram produção de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) e granulócitos-monócitos (GM-CSF) pelas MSC derivadas da medula óssea, ao passo que simultaneamente impediu a produção do fator-1 derivado do estroma (SDF-1). As MSC ativadas por MC promoveram a multiplicação de células CD34⁺ e modularam a expressão de genes relacionados à resposta alérgica. Concluíram que os MC ativados por IgE estimulam as MSC da medula óssea a secretar TSLP e fatores de crescimento hematopoiéticos (HGF), além de influenciar a proliferação e diferenciação das linhagens celulares precursoras CD34⁺. Esses dados indicam que a supressão eficiente dos MC pode comprometer a mobilização e o acúmulo de células efectoras no contexto alérgico, resultado na diminuição da severidade das condições alérgicas.

Volpe et al. (2014) examinaram o potencial de diversos fatores epiteliais incluindo a TSLP na promoção da produção de IL-23 por DC humanas. Também investigaram o papel da TSLP em indivíduos com psoríase, uma doença cutânea autoimune relacionada com níveis elevados de IL-23. A pesquisa foi conduzida com amostras de DC primárias e tecidos obtidos de pacientes com psoríase bem como doadores saudáveis em que foram analisadas *in vitro*, a produção de IL-23 por DC do sangue e da pele. Além disso, verificaram, *in situ* e *ex vivo*, as funções da TSLP e sua interação com outros elementos presentes no microambiente

inflamatório. Observaram que a TSLP atua em sinergia com o ligante CD40, contribuindo para a ativação de DC e a secreção da IL-23 patogênica por DC primárias presentes no sangue e na pele. A expressão *in situ* de TSLP ocorreu de maneira intensa nos queratinócitos de lesões psoriásicas não tratadas, enquanto na pele saudável não foi detectável. Evidenciaram que a IL-4, um citocina fundamental na resposta inflamatória Th2 presente em indivíduos com DA, suprimiu a produção de IL-23 estimulada por TSLP e pelo ligante CD40 de modo independente do transdutor de sinal e ativador de transcrição 6 (STAT6). Concluíram que a TSLP constitui um elemento inovador na intrincada rede de citocinas associadas à psoríase. A inibição da TSLP em indivíduos afetados pela condição pode desempenhar um papel na diminuição de DC e na redução da secreção da IL-23 com efeito patogênico

Na pesquisa de fase 2a, Simpson et al. (2018) avaliaram a eficácia e a segurança do tezepelumabe em adultos com DA moderada a grave. Um total de 113 indivíduos foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem, por via subcutânea, uma dose de 280 mg de tezepelumabe ou um placebo, com administração quinzenal, junto ao uso de corticosteroides tópicos (TCS) de classe 3. O desfecho primário consistiu na proporção de pacientes que apresentaram uma redução mínimo de 50% no Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI50) na 12ª semana. Os desfechos secundários, que englobaram EASI75, Avaliação Global do Investigador, SCORAD 50, SCORAD 75, classificação numérica da coceira, escalas de prurido 5-D, além de desfechos exploratórios como EASI90, foram analisados tanto na 12ª quanto na 16ª semanas (análise *post hoc*). Uma proporção superior de indivíduos submetidos ao tratamento com tezepelumabe em combinação com TCS alcançou a escala EASI50 (64,7%) em relação ao grupo placebo mais TCS (48,2%; $p = 0,091$). Observaram melhorias numéricas em relação ao placebo tanto nos desfechos secundários quanto naqueles avaliados de forma exploratória na 12ª semana, com avanços adicionais identificados na 16ª semana. Concluíram que pacientes com DA de grau moderado a severo apresentaram avanços quantitativos em comparação ao placebo na resposta EASI50 na 12ª semana, quando submetidos ao tratamento com o mAb anti-TSLP, tezepelumabe combinado ao TCS; no entanto, tais melhorias não atingiram significância estatística. Avanços quantitativos foram detectados em vários desfechos clínicos e relatados pelos pacientes, enquanto a maior efetividade em subgrupos classificados com base em biomarcadores indicou possíveis vantagens na inibição da TSLP. Ressaltaram que à luz das evidências pré-clínicas que demonstraram a participação da TSLP na patogênese da DA, torna-se imprescindível a realização de investigações clínicas complementares para corroborar tais resultados.

Por meio de uma variedade de técnicas, cada uma focalizando diferentes componentes do processo apoptótico, como alterações na membrana, degradação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e atividade da caspase-3, Hazzan et al. (2024) identificaram a TSLP como um fator que promove a sobrevivência dos MC da pele humana. De início, a TSLP ativa o STAT5 e a quinase N-terminal c-JUN (JNK), ambos envolvidos na extensão da viabilidade celular. O STAT5 age elevando a expressão da proteína leucemia mieloide 1 (Mcl-1), ao passo que a JNK regula positivamente a proteína linfoma de células B (Bcl)-xL. Essas duas proteínas antiapoptóticas, conhecidas como Bcl-2, atuam em sinergia para assegurar a permanência dos MC da pele. Verificaram também, que a TSLP representa um novo elemento de sobrevivência de MC da pele humana, atuando de forma antiapoptótica através da ativação coordenada de STAT5 e JNK. Essa ativação resulta na regulação positiva diferenciada ao processo apoptótico. Assim, o aumento na longevidade celular decorre da ativação simultânea de dois principais eixos: os eixos STAT5/Mcl-1 e JNK/Bcl-xL. Ressaltaram que essas descobertas reforçam a importância da TSLP como elemento fundamental no suporte dos MC na pele lesionada, e sua expressividade excessiva pode contribuir para compreender o acúmulo de MC na patologia dermatológica.

Em outra pesquisa de fase 2b, McLaren et al. (2025) avaliaram a eficácia e a segurança do tezepelumabe em indivíduos com UCE que apresentavam resistência ao tratamento com sgAH. Um total de 183 participantes foi distribuído aleatoriamente (125 sem tratamento prévio com anti-IgE; 58 com experiência prévia com anti-IgE) para receberem placebo a cada duas semanas, tezepelumabe 210 mg a cada quatro semanas, tezepelumabe 420 mg a cada duas semanas ou omalizumabe 300 mg a cada quatro semanas, sendo este último destinado exclusivamente aos participantes sem experiência prévia com anti-IgE, durante um período de 16 semanas de intervenção. O desfecho primário consistiu na variação comparativa do valor inicial na pontuação semanal da UAS7 na 16ª semana. A segurança e os desfechos exploratórios foram monitorados até a 32ª semana. A meta principal de 16 semanas não foi alcançada. Entre os indivíduos da população geral, as doses de 210 e 420 mg de tezepelumabe não promoveram melhorias estatisticamente significativas na pontuação da UAS7 em relação ao placebo. Uma melhora mais expressiva na UAS7, em comparação com o placebo foi observada nas subpopulações que receberam tezepelumabe sem tratamento prévio com agentes anti-IgE (significância nominal); uma tendência próxima da significância também foi identificada para o omalizumabe. Na amostra de indivíduos sem exposição anterior ao anti-IgE, observaram um melhora progressiva e persistente ao longo de 32 semanas após a cessação do tratamento na pontuação UAS7, em comparação ao grupo placebo, que recebeu

tezepelumabe nas doses de 210 mg (significância nominal) e 420 mg (tendência), porém não em relação ao omalizumabe. Esse benefício foi mais pronunciado em participantes com níveis basais mais baixos de IgE e maior tempo de duração da UCE, sendo também acompanhado por reduções duradouras nos níveis de IL-5 e IL-13. Os achados relacionados aos aspectos de segurança do tezepelumabe e do placebo apresentaram-se comparáveis. Concluíram que, apesar do objetivo principal de 16 semanas não ter sido alcançado, o tezepelumabe apresentou diminuições na atividade da UCE após o tratamento até a 32ª semana, indicando um efeito de bloqueio prolongado e contínuo da TSLP. Sugeriram que o mecanismo exclusivo de ação do tezepelumabe, ao bloquear a TSLP, possa promover efeitos anti-inflamatórios duradouros e modificar o percurso da UCE em longo prazo.

2.3 TRATAMENTO DA UCE

Em 2014, o mAb anti-IgE, omalizumabe, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA), como terapia complementar para pacientes com UCE refratária aos sgAH (Asero et al., 2024; Kaplan; Giménez-Arnau; Saini, 2017; Novartis, 2014; Zuberbier et al., 2022).

De acordo com as diretrizes europeias, o primeiro passo no tratamento envolve os sgAH, que bloqueiam os receptores H1 periféricos (HIR, um receptor acoplado à proteína G) para aliviar os sintomas. Em casos com respostas inadequadas, a dose de sgAH pode ser aumentada em até quatro vezes. Se os sintomas persistirem apesar desse ajuste, o próximo passo envolve o uso de mAb anti-IgE, omalizumabe, que demonstrou eficácia na maioria dos casos (Asero et al., 2024; Zuberbier et al., 2022) (Quadro 1).

Quadro 1 – Primeira abordagem para o tratamento da UCE

Medicamento	Tipo de molécula	Administração	Mecanismo de ação	Resposta	Etapa
sgAH (dose padrão)	Anti-histamínico H1 de 2ª geração	Dosagem oral padrão (varia de acordo com o medicamento)	Antagonista seletivo do H1R	↓ significativa na pontuação UAS7, menos efeitos sedativos em comparação com sgAH.	1
		Oral, até 4× dosagem padrão		Eficácia melhorada em não respondedores a doses padrão, ↑ do risco de sonolência, mas ainda bem tolerado.	2

sgAH (anti-histamínicos H1 de 2ª geração); × (vezes); H1R (receptor acoplado à proteína G); ↓ (redução); UAS7 (Urticaria Activity Scale); ↑ (aumento).
 Fonte: Adaptado de Asero et al. (2024).

Continua...

Quadro 1 – Primeira abordagem para o tratamento da UCE (Continuação)

Medicamento	Tipo de molécula	Administração	Mecanismo de ação	Resposta	Etapa
omalizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE	Subcutâneo, 300 mg a cada 4 semanas	Liga-se à IgE livre, impedindo a ligação do FcεRIα aos MC e basófilos	↓ significativa da atividade da urticária e do angioedema, especialmente em pacientes que não respondem aos sgAH	3
Ciclosporina	Imunossupressor	Oral, 3,5-5 mg/kg por dia	Inibe as vias de sinalização calcineurina/NFAT e JNK/p38	Eficaz em pacientes que não respondem a sgAH e omalizumabe, perfil de segurança dependente da dose	4
Corticosteroides	Anti-inflamatório, imunossupressor	Oral ou intravenosa, 20-50 mg/dia, até 10 dias	Inibe citocinas pró-inflamatórias e a resposta imune, liga-se ao receptor de glicocorticoide	Alívio em curto prazo de exacerbações agudas; não recomendado para uso em longo prazo devido a efeitos colaterais como hipertensão, osteoporose/imunossupressão	Fase aguda

mg (miligrama); IgE (imunoglobulina E); FcεRIα (receptor de alta afinidade para IgE); MC (mastócitos); ↓ (redução); sgAH (Anti-histamínicos H1 de 2ª geração); mg/kg (miligrama por quilograma); NFAT (fator nuclear de células T ativadas) JNK/p38 (proteínas cinases que integram sinais em resposta ao estresse celular).

Fonte: Adaptado de Asero et al. (2024).

Apesar de a maioria dos pacientes com UCE obterem controle total ou parcial da doença mediante um esquema terapêutico progressivo, há aqueles que permanecem refratários ao tratamento. Nessas circunstâncias, recomenda-se a adoção de terapias imunossupressoras, sendo a ciclosporina a alternativa mais amplamente estudada e frequentemente indicada. Outros agentes imunossupressores, como azatioprina, metotrexato (MTX) e micofenolato de mofetila (MMF), também têm sido considerados como opções alternativas. Em episódios de exacerbação aguda, as diretrizes recomendam ponderar o uso de corticosteroides sistêmicos por um período breve (Asero et al., 2024).

De acordo com Xiang et al. (2024), a urticária, condição dermatológica mediada por MC, apresenta-se de forma aguda ou crônica, sendo esta última subdividida em espontânea e induzível, demandando uma abordagem terapêutica personalizada que envolva a detecção de fatores desencadeantes e comorbidades. A implementação de inovações no manejo clínico cotidiano encontra obstáculos tais como a validação da precisão dos biomarcadores, a atualização das recomendações existentes e a integração de estratégias de tratamento individualizado aos protocolos convencionais. As iniciativas atuais precisam direcionar-se à identificação de biomarcadores de escolha, à ampliação do acesso à farmacogenômica, à investigação das razões para a resistência ao tratamento em determinados pacientes e à elaboração de alternativas terapêuticas mais direcionadas às particularidades de cada indivíduo.

2.3.1 Anti-histamínicos H1 de segunda geração (sgAH)

A utilização de sgAH constitui a etapa inicial na abordagem terapêutica da UCE (Zuberbier et al., 2022). Sua ação ocorre por meio do bloqueio altamente seletivo dos receptores H1R, impedindo os efeitos da histamina na vasodilatação e na elevação da permeabilidade dos vasos sanguíneos (Wang et al., 2024; Xiang et al., 2024). A inibição do H1R é realizada por meio de um mecanismo de regulação inversa, o qual resulta do posicionamento de um grupo fenil comum no interior da cavidade hidrofóbica. Os sítios de ligação secundários no H1R, compostos por diversos resíduos polares, representam alvos adicionais que podem ser objeto de bloqueio eficaz mediante a utilização de grupos derivados aprimorados (Wang et al., 2024).

As substâncias mais empregadas no manejo da UCE através de uso medicamentoso incluem a ebastina, bilastina, loratadina, desloratadina, rupatadina, cetirizina e levocetirizina. (Zuberbier et al., 2022). Em relação aos sgAH, esses apresentaram um perfil terapêutico superior, uma vez que atuam de forma seletiva ao bloquear os receptores periféricos de histamina, resultando em uma incidência reduzida de efeitos adversos, como sedação e manifestações anticolinérgicas (He et al., 2021).

A seleção de um anti-histamínicos no manejo da UCE costuma ser influenciada pelas características e preferências do paciente, uma vez que as evidências clínicas disponíveis não apontam para diferenças relevantes na eficácia entre os diferentes medicamentos (Recto et al., 2017; Sánchez; Zakzuk; Cardona, 2016; Xiao et al., 2023). Entretanto, uma pesquisa conduzida na Índia revelou que a bilastina promoveu uma diminuição mais expressiva na pontuação média total dos sintomas (MTSS) e na escala de prurido no período de uma semana de uso, em comparação à cetirizina. Também, a bilastina apresentou menor incidência de efeitos colaterais sedativos, o que a torna uma alternativa mais atrativa para diversos pacientes (Sinha et al., 2023).

Shah et al. (2022) compararam a eficácia da bilastina, da fexofenadina e da levocetirizina no tratamento da UCE. Ao final de quatro semanas, a administração de bilastina resultou em uma redução estatisticamente significativa nos sintomas da urticária em comparação com a levocetirizina ($p < 0,05$). Além disso, a QV dos pacientes, avaliada pelo Questionário de Qualidade de Vida na Urticária Crônica (CU-Q2oL), apresentou aprimoramento mais pronunciado com o uso de bilastina em relação à fexofenadina e à levocetirizina ($p < 0,05$). A ocorrência de sonolência também foi menor na população que recebeu bilastina, de modo estatisticamente significativo, mesmo quando doses elevadas

foram administradas ($p < 0,05$). Quanto aos efeitos adversos, a bilastina apresentou a menor incidência, sendo sedação, cefaleia, náusea e fadiga os efeitos mais relatados.

Estudos (Cataldi et al., 2019; Giménez-Arnau et al., 2019; Guillén-Aguinaga et al., 2016; Siebenhaar et al., 2009; Staevska et al., 2010; Zhou et al., 2022) demonstraram a segurança e a eficácia da terapia *off-label* de sgAH em altas doses, incluindo o uso de bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina e rupatadina, em doses de até quatro vezes a quantidade diária recomendada. No entanto, doses maiores de sgAH estão associadas a um risco maior de sonolência em comparação com doses padrão (RR: 3,28; IC 95%: 1,55-6,95; $p = 0,002$) (Zhou et al., 2022). Aproximadamente 61% dos pacientes com UCE não respondem às doses padrão licenciadas de sgAH. Destes que não respondem, apenas cerca de 63% se beneficiam de uma dose aumentada; os demais podem se beneficiar de um aumento terapêutico em relação ao omalizumabe (Guillén-Aguinaga et al., 2016).

2.3.2 Omalizumabe

Omalizumabe, um mAb anti-IgE, foi originalmente concebido para o tratamento de condições respiratórias alérgicas, tais como a asma, atuando ao se ligar à IgE livre e ao sítio de ligação do receptor $Fc\epsilon RI\alpha$ na região cristalizável do fragmento de IgE (Presta et al., 1993), impedindo que a IgE se associe ao receptor $Fc\epsilon RI\alpha$ presente nos MC, interrompendo, assim, a cascata imunológica envolvida na resposta alérgica.

Experimento realizado *in vitro* em basófilos evidenciou a capacidade do omalizumabe de dissociar a IgE do receptor $Fc\epsilon RI\alpha$ (Maggi et al., 2018). A possibilidade de utilização deste medicamento no tratamento da UCE foi constatada inicialmente em 2005 (Mankad; Burks, 2005). Uma investigação de fase II confirmou a eficácia do omalizumabe na condução da UCE autoalérgica, com destaque especial para pacientes com autoanticorpos IgE específicos contra tireoperoxidase (Maurer et al., 2011).

Apesar de o mecanismo preciso na UCE ainda não ser completamente elucidado, observa-se que o omalizumabe diminui as concentrações de IgE livre e exerce uma regulação negativa na expressão de $Fc\epsilon RI\alpha$ em células cutâneas e basófilos (Kaplan; Giménez-Arnau; Saini, 2017; Metz et al., 2017). Outras vias de ação potencialmente envolvidas incluem modificações nos MC, autoanticorpos, irregularidades na coagulação sanguínea e alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (Hoşgören-Tekin et al., 2024; Zhou et al., 2022). Indivíduos portadores de autoimunidade do tipo IIB (subtipo de UCE), definida pela presença

de anticorpos IgG e IgM que se direcionam contra receptores de IgE, manifestam uma irritação mais severa da UCE e demonstram uma resposta menos eficaz ao uso do omalizumabe (Gericke et al., 2017).

Segundo Kaplan, Giménez-Arnau e Saini (2017), o omalizumabe liga-se à IgE livre, o que reduz os níveis de IgE livre e causa a regulação negativa dos receptores FcεRIα nos basófilos e MC. Foi demonstrado que melhora os sintomas da UCE, mas seu mecanismo de ação ainda não é compreendido. Os mecanismos potenciais na UCE incluem a redução da capacidade de liberação de MC, a reversão da basopenia e a melhora da função do receptor de IgE dos basófilos, a redução da atividade de autoanticorpos IgG contra FcεRIα e IgE, a redução da atividade de autoanticorpos IgE contra um antígeno ou autoantígeno que ainda não foi definitivamente identificado, a redução da atividade de IgE intrinsecamente "anormal" e a diminuição das anormalidades de coagulação *in vitro* associadas à atividade da doença. No entanto, nenhuma dessas teorias, isoladamente ou em combinação, explica totalmente o padrão de melhora dos sintomas observado com a terapia com omalizumabe e, portanto, nenhum mecanismo isolado é provavelmente o mecanismo de ação definitivo.

A dose mensal utilizada para a UCE é de 300 mg. Geralmente, a administração é efetuada no músculo deltoide ou na região da coxa. A substância pode ser conservada em ambientes refrigerados, a temperaturas variando de 2 a 8°C, devendo-se evitar o congelamento e manter-se na embalagem original. Após a aplicação subcutânea, sua absorção ocorre de forma lenta, com o pico de concentração plasmática atingido aproximadamente entre sete e oito dias, apresentando uma meia-vida média de 26 dias, com uma redução média de $2,4 \pm 1,1$ mL/kg/dia. A eliminação ocorre por meio do Sistema Fagocitário Mononuclear (SFM), e, geralmente, não se realiza ajuste da dose em função da idade, tendo em vista sua farmacocinética (Zuberbier et al., 2022).

No entanto, aproximadamente um terço dos pacientes não responde ao omalizumabe (Metz et al., 2020). Entre os pacientes que respondem, piora significativa da urticária foi observada já oito semanas após a cessação do omalizumabe (Foti et al., 2022), e estudos (Brás et al., 2023; Foti et al., 2022) estimam que aproximadamente 36 a 38% dos pacientes tratados com omalizumabe necessitam de retratamento.

Em ASTERIA 1, estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, Saini et al. (2015) avaliaram a eficácia e segurança do uso do omalizumabe como terapia adicional em pacientes com UCE idiopática refratários ao uso de sgAH, nas doses recomendadas por 24 semanas. Observaram que o omalizumabe administrado na dose de 300 mg via subcutânea a

cada quatro semanas foi capaz de reduzir a *Itch Severity Score* (ISS, Escala de Gravidade da Coceira) e outros escores de sintomas em pacientes com UCE, que se mantiveram sintomáticos, apesar do uso de sgAH nas doses recomendadas. Dessa forma, notaram que o perfil de segurança do omalizumabe usado por mais de 24 semanas nos pacientes com UCE que estavam recebendo doses de sgAH aprovadas é consistente com o perfil de segurança previamente estabelecido na asma e em outras observações em pacientes com UCE.

A eficácia do omalizumabe no manejo da UCE encontra respaldo em estudos de fase III, tais como aqueles conduzidos por Kaplan et al. (2013), Maurer et al. (2013) e Saini et al. (2015), abrangendo os ensaios clínicos ASTERIA I, ASTERIA II e GLACIAL. Essas investigações demonstraram que o uso de omalizumabe apresentou uma melhora estatisticamente significativa em relação aos placebos na diminuição da atividade da urticária bem como na redução da intensidade da coceira, em pacientes com idades entre 12 a 75 anos, acometidos por UCE moderada a grave e que não apresentaram resposta satisfatória aos sgAH (Giménez-Arnau, 2017). Uma revisão de estudos de meta-análise, abrangendo sete ensaios clínicos randomizados (ECR) (Zhao et al., 2016), confirmou essas conclusões ao evidenciar reduções estatisticamente relevantes nas pontuações de coceira e na incidência de pápulas, sobretudo quando a dose de 300 mg era administrada a cada quatro semanas. Além disso, os estudos realizados na fase III salientaram que o uso do omalizumabe resultou em uma maior frequência de dias livres de angioedema (Zazzali et al., 2016).

O omalizumabe demonstra boa aceitabilidade e eficácia em diversas populações de pacientes, abrangendo crianças, adolescentes e idosos adultos (Ari et al., 2020; Dekkers et al., 2021; Martina et al., 2021; Ocak et al., 2020; Song et al., 2021). Ainda que a UCE seja mais frequente entre o sexo feminino, tanto homens quanto mulheres apresentam respostas similares ao uso do omalizumabe, embora as recidivas tendam a ocorrer com maior frequência na população masculina (Sirufo et al., 2022). A pesquisa de fase III denominada POLARIS (Hide et al., 2017) revelou, igualmente, diminuições substanciais na intensidade da coceira associada ao omalizumabe em comparação a placebos, em indivíduos diagnosticados com UCE que apresentam um componente passível de indução (Skander et al., 2021). Também, existem dados restritos concernentes à administração do omalizumabe durante a gestação em pacientes oncológicas ou em terapia concomitante com outras medicações biológicas (González-Medina et al., 2017; Türk et al., 2020).

O omalizumabe promove melhora considerável na QV, no padrão de sono, nas funções sexuais, nos níveis de ansiedade e na eficiência profissional entre indivíduos com UCE. Essas melhorias foram evidenciadas pelos relatos dos próprios pacientes, cujos

progressos foram mensurados por meio do UAS7 e do Teste de Controle da Urticária (UCT) (Durmaz et al., 2022; Finlay et al., 2017; Giménez-Arnau et al., 2016; Maurer et al., 2017a; Porter et al., 2022; Tan et al., 2024). As investigações de fase IV SUNRISE e EXTEND-CIU demonstram que a gestão da doença é atingida na 12ª semana, conforme avaliado pelos instrumentos UCT e UAS7. Além disso, observa-se a manutenção dessas melhorias em diversos desfechos reportados pelos pacientes ao longo de um período de 48 semanas (Bérard et al., 2019; Casale et al., 2018, 2019).

De acordo com alguns estudiosos (Asero et al., 2023; Kaplan et al., 2016; Syrigos et al., 2018), a resposta ao omalizumabe apresenta variações entre os pacientes, os quais podem ser agrupados em quatro categorias distintas: “respondedores precoces” (ER), caracterizados por uma recuperação rápida e abrangente em um período inferior a um mês; “respondedores tardios” (LR), que demonstram melhoria completa somente após vários meses de tratamento; “respondedores parciais” (PR), indicando uma melhora parcial, porém insuficiente para considerá-la uma resposta total; e por fim, os “não respondedores” (NR), que não apresentam qualquer tipo de resposta ao tratamento.

Kaplan et al. (2016) observaram um período médio de oito a dez semanas para alcançar uma resposta completa com a administração de 300 mg de omalizumabe, embora os episódios de resposta tenham ocorrido em momentos que variaram desde a primeira injeção até 24 semanas subsequentes. Aproximadamente metade dos indivíduos classificados como “NR” na 12ª semana passaram a apresentar resposta na 24ª semana. Evidenciaram nos “ER” uma redução rápida nos níveis de IgE e FcεRIα nos basófilos.

Para Giménez-Arnau et al. (2019), os esquemas terapêuticos são condicionados à resposta inicial observada. Indivíduos classificados como “NR” e “PR” podem necessitar de um ajuste na dose do medicamento, seguido por uma nova avaliação após um período de três meses. Já os pacientes que apresentam resposta favorável podem se beneficiar de uma redução na dosagem após um intervalo de três a seis meses.

Alguns estudos (Brás et al., 2023; Chen et al., 2024; Metz et al., 2020; Pierrard et al., 2024) demonstraram que a elevação da dosagem para 450 ou 600 mg, ou a adoção de uma frequência aumentada na administração, apresenta segurança e eficácia em até 60% dos pacientes refratários, sobretudo aqueles acometidos por angioedema, ativação de basófilos, elevados Índices de Massa Corporal (IMC), histórico de tratamento com ciclosporina, idades avançadas, pontuações de UCT inferiores, ocorrência de urticária crônica induzida (UCI) combinada ou níveis reduzidos de IgE.

Uma equipe de pesquisadores sul-coreanos (Kim et al., 2023) identificou que a administração de uma dose reduzida de omalizumabe (150 mg/mês) demonstrou eficácia no manejo da UCE, apresentando-se como uma alternativa econômica especialmente em situações nas quais doses elevadas não podem ser empregadas por limitações financeiras. Essa equipe observou também que as respostas terapêuticas ao omalizumabe em doses baixas foram mais favoráveis em indivíduos com manifestação leve da doença, sem a presença de comorbidades atópicas e que atualmente fumam.

Uma investigação de coorte retrospectiva realizada na Polônia (Kucharczyk et al., 2024) revelou que as recidivas frequentemente se manifestavam nas primeiras seis semanas após a interrupção do uso de omalizumabe, sendo que cada ponto adicional na pontuação UAS7 elevava o risco de recaída em 5,4%. Afortunadamente, a reaplicação do tratamento mostrou-se tão eficaz quanto a terapia inicial, conforme evidenciado por um estudo (Sussman et al., 2020), no qual 88% dos pacientes submetidos ao retratamento após uma recaída lograram recuperação o controle da condição.

O omalizumabe apresentou uma adequada segurança ao longo de duas décadas de utilização em distintas doses e aplicações, conforme evidenciado por ECR e estudos do mundo real¹ (Di Bona et al., 2017; Normansell et al., 2014; Tharp et al., 2019). Uma meta-análise de 67 pesquisas do mundo real revelou uma incidência de eventos adversos de 4%, compatível com o perfil de segurança observado em ECR (Tharp et al., 2019). Informações referentes a um período de nove anos indicaram que não houve aumento na frequência dos efeitos colaterais associados ao uso prolongado do omalizumabe (Di Bona et al., 2017). Pesquisas (Asero, 2022; Deza et al., 2018; Ertas et al., 2018; Esteves Caldeira et al., 2023) demonstram de forma consistente que os indivíduos classificados como "NR" normalmente apresentam baixos níveis basais de IgE total. Esses níveis geralmente são inferiores a 40 UI/mL e, em determinados casos, menores que 20 UI/mL. Por outro lado, os classificados como "ER" frequentemente apresentam concentrações de IgE superiores a 70 UI/mL. Asero (2022) e Ertas et al. (2018) evidenciaram que o fator preditivo mais eficaz da resposta é a razão entre os níveis de IgE na quarta semana e os valores basais de IgE. Os indivíduos classificados como "NR" apresentaram uma proporção consideravelmente menor que os

¹ Informações de bancos de dados eletrônicos de saúde e reivindicações, que fornecem grandes conjuntos de dados de diversas populações de pacientes, e/ou podem ser observacionais, coletando dados prospectivos ou retrospectivos por um longo período de tempo. Portanto, fornecer informações sobre a segurança em longo prazo, particularmente relacionadas a eventos raros, e a eficácia de medicamentos em grandes populações heterogêneas, bem como informações sobre padrões de utilização e resultados econômicos e de saúde (Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther.* 2018 Nov;35(11):1763-1774).

classificados como "PR" e completos. Tal achado foi corroborado pelo estudo conduzido por Esteves Caldeira et al. (2023). Além disso, a presença de elevados níveis séricos de FcεRIα mostra-se também um preditor confiável de uma resposta terapêutica satisfatória ao omalizumabe (Deza et al., 2018; Esteves Caldeira et al., 2023; Moñino-Romero et al., 2024). Em estudo recente realizado por Ji et al. (2024) foram identificados aumentos na quantidade de eosinófilos e basófilos que expressam a proteína galectina-9 (Gal-9⁺) em indivíduos apresentando elevada atividade da UCE, bem como uma resposta satisfatória ao uso do omalizumabe. A administração de omalizumabe demonstrou ser eficaz na diminuição desses índices entre os pacientes que responderam ao tratamento, indicando que as células Gal-9⁺ podem constituir potenciais indicadores preditivos da eficácia terapêutica (Ji et al., 2024).

A segurança do omalizumabe foi ainda mais respaldada por um estudo de coorte multinacional realizado recentemente (Soegiharto et al., 2024), o qual avaliou tanto a eficácia quanto a segurança do medicamento em longo prazo no tratamento da UC em 14 centros da *Global Network of Urticaria Centers of Reference and Excellence* (UCARE, Rede Global de Centros de Referência e Excelência em Urticária) provenientes de dez países diferentes. A pesquisa contou com a participação de 2.325 pacientes e constatou uma taxa global de sobrevivência do fármaco de 76% ao longo de um ano, reduzindo-se para 39% após sete anos. O motivo predominante para a interrupção do tratamento foi o controle satisfatório da doença (65%). Entretanto, uma pequena parcela dos pacientes encerrou o uso devido à insuficiência na resposta terapêutica; nesses casos, as diretrizes atuais recomendam a utilização de terapia imunossupressora, tendo a ciclosporina como opção mais frequente (Soegiharto et al., 2024).

Conforme descrito por Asero et al. (2024), atualmente, o omalizumabe permanece como principal alternativa terapêutica para a maioria dos indivíduos acometidos pela UCE, representando uma inovação que promoveu melhorias significativas nos desfechos clínicos da doença e na QV dos pacientes. Nenhum outro tratamento apresenta superioridade em termos de eficácia e aceitabilidade tolerável. Até o momento, somente os sgAH e o mencionado imunobiológico possuem aprovação regulamentar para o tratamento da UCE, não existindo alternativas adicionais aprovadas para aqueles que apresentam resistência ao uso do omalizumabe.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os níveis séricos de TSLP em pacientes com UCE tratados com omalizumabe comparados àqueles tratados com sgAH (controle).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se omalizumabe interfere na modulação da produção de TSLP em pacientes com UCE;
- Avaliar, a cada três meses (*baseline*, 3 e 6 meses), a UAS7 de pacientes com UCE tratados com omalizumabe (G2).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, o projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), conforme determinam a Resolução nº. 466/2012 e a Norma Operacional nº. 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº. 52453621.0.0000.5103, sendo aprovado sob o parecer nº. 5.154.195, em 08 de dezembro de 2021 (Anexo A).

Os participantes foram informados dos objetivos da pesquisa e conscientizados que a participação seria voluntária e confidencial, sendo a identidade dos mesmos preservada. Ressalta-se que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), quando necessário, de cada paciente foi obtido por escrito antes de sua inclusão formal no estudo (Apêndice A).

4.2 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional quantitativo com componente transversal (dosagem de TSLP aos 90 dias) e componente longitudinal (avaliação clínica por UAS7 em 0, 3 e 6 meses), no qual foram selecionados, entre março de 2021 a dezembro de 2023, 36 pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 12 anos, atendidos no Centro de Diagnóstico de Tratamento de Urticária, que compõe a rede mundial *Urticaria Centers of Reference and Excellence* (UCARE) do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora-MG, Brasil.

4.3 AMOSTRA E MÉTODOS

A amostra foi composta por 36 pacientes diagnosticados com UCE de ambos os sexos com idades igual ou superior a 12 anos.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: G1 (controle, n = 18), tratados exclusivamente com sgAH, e; G2 (n = 18), tratados tão-somente com omalizumabe, todos nas doses recomendadas pelas diretrizes atuais.

Os pacientes do G2 foram avaliados, a cada três meses, pelo UAS7 (Apêndice B): no início do estudo (*baseline*) e após três e seis meses.

Decorridos noventa dias do início da pesquisa, foram realizadas coletas de sangue em todos os pacientes (G1 e G2) para avaliação dos níveis séricos da TSLP (pg/mL), que foram estudados pelo Ensaio Imunoabsorvente Enzimático (ELISA).

Ressalta-se que durante o acompanhamento, antes de completar trinta dias da pesquisa, quatro pacientes (2 no G1 e 2 no G2) desistiram, permanecendo 32 pacientes (G1, n = 16 e G2, n = 16) para realização da TSLP e UAS7 no G2.

Após noventa dias da pesquisa, no momento da leitura das amostras de sangue para análise da TLSP, três exames do G1 (controle, pacientes 2, 11 e 15), por motivos técnicos no momento da leitura dos níveis da TSLP, sendo necessário excluir esses pacientes, tendo vista a impossibilidade de recolha do material biológico, devido às tentativas de contato sem sucesso, ultrapassando o prazo dos noventa dias para coleta do referido material. Assim, a amostra final da pesquisa ficou com 29 pacientes (G1, controle = 13 e G2 = 16). A pesquisa acompanhou os pacientes durante um ano.

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados obtidos de cada paciente foram inseridos em uma planilha do programa Excel[®] (versão 2019) obtendo-se, assim, um banco de dados para análise estatística.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados com média e desvio-padrão (\pm) e números absolutos e relativos. A fim de averiguar os pressupostos estatísticos de normalidade e homogeneidade, empregou-se o teste de *Shapiro-Wilk* (recomendado, especialmente para amostras pequenas, até 51 elementos), os quais foram atendidos. Para amostras independentes, a comparação dos valores de TSLP (pg/mL) entre G1 (sgAH) e G2 (omalizumabe) utilizou-se o teste-*t*. Todos os testes foram realizados no *software GraphPad Prism* (versão 6.0), com nível de significância de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão deste estudo estão apresentados no formato de artigo submetido ao periódico Anais Brasileiros de Dermatologia – ISSN: 2666-2752 – Qualis B2.

The screenshot displays the Editorial Manager web interface for the journal 'Anais Brasileiros de Dermatologia'. The main content area shows a table of submissions in the 'Submissões em processamento para o autor' folder. The table has columns for 'Ação', 'Número do manuscrito', 'Título', 'Data inicial de envio', 'Data de status', and 'Situação atual'. One submission is listed with manuscript number 'ABO-D-26-00166' and title 'Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica tratada com omalizumabe', submitted on February 13, 2026, with a status of 'Manuscrito submetido'.

Below the table, there is a Gmail preview of an email titled 'Fw: Confirming submission to Anais Brasileiros de Dermatologia'. The email is from 'em: em: abd 0.997026.6280d221@editorialmanager.com' to 'em: em: abd 0.997026.6280d221@editorialmanager.com'. The subject is 'Confirming submission to Anais Brasileiros de Dermatologia'. The body of the email includes a greeting, a confirmation of the received manuscript, and instructions on how to track the submission status in the Editorial Manager system.

Ação	Número do manuscrito	Título	Data inicial de envio	Data de status	Situação atual
Links de ação	ABO-D-26-00166	Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica tratada com omalizumabe	13 de fevereiro de 2026	13 de fevereiro de 2026	Manuscrito submetido

Fw: Confirming submission to Anais Brasileiros de Dermatologia

Thais Abranches B. S. Bertges <thaisabbertges@hotmail.com>
 De: em: em: abd 0.997026.6280d221@editorialmanager.com <em: em: abd 0.997026.6280d221@editorialmanager.com> em nome de Anais Brasileiros de Dermatologia <em: em: editorialmanager.com>
 Enviado: Friday, February 13, 2026 2:48:39 PM
 Para: Thais Abranches Bueno Sabino Bertges <thaisabbertges@hotmail.com>
 Assunto: Confirming submission to Anais Brasileiros de Dermatologia

This is an automated message.

Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica tratada com omalizumabe

Dear Dr Bertges,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Anais Brasileiros de Dermatologia.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/abd/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder. Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Anais Brasileiros de Dermatologia

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>
 FAQ: How can I reset a forgotten password?
https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/
 For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>
 Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

At Elsevier, we want to help all our authors to stay safe when publishing. Please be aware of fraudulent messages requesting money in return for the publication of your paper. If you are publishing open access with Elsevier, bear in mind that we will never request payment before the paper has been accepted. We have prepared some guidelines (<https://www.elsevier.com/connect/authors/updates/seven-top-tips-on-stopping-ipc-scams>) that you may find helpful, including a short video on identifying fake acceptance letters (<https://www.youtube.com/watch?v=058eD9XE>). Please remember that you can contact Elsevier's Researcher Support team (<https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>) at any time if you have questions about your manuscript, and you can log into Editorial Manager to check the status of your manuscript (https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/29155/c/10530/supporthub/publishing/keywords/status).

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/abd/login.asp?a=1>). Please contact the publication office if you have any questions.

Anais Brasileiros de Dermatologia

Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica tratada com omalizumabe --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica tratada com omalizumabe
Article Type:	Original Article
Keywords:	Urticária Espontânea Crônica; Anti-Histaminicos de Segunda Geração; Omalizumabe; Linfopoietina Estromal Tímica.
Corresponding Author:	Thais Abranches Bueno Sabino Bertges, Mestre Universidade Federal de Juiz de Fora Faculdade de Medicina BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Juiz de Fora Faculdade de Medicina
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Thais Abranches Bueno Sabino Bertges, Mestre
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Thais Abranches Bueno Sabino Bertges, Mestre Natalia Venturelli Monteiro de Souza, MSc Klaus Ruback Bertges, Mestre Beatriz Julião Vieira AArestrup, MSc, DDS, PhD Fernando Monteiro Aarestrup, MSc, DDS, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Fundamentos: A urticária crônica espontânea (UCE) é definida pela presença de urticária recorrente, angioedema ou ambos por período igual ou superior a seis semanas.</p> <p>Objetivo: Avaliar os níveis séricos de linfopoietina estromal tímica (TSLP) em pacientes com UCE tratados com omalizumabe em comparação com os tratados com anti-histaminicos H1 de segunda geração (sgAH).</p> <p>Método: Estudo observacional quantitativo com componentes transversal (dosagem de TSLP) e longitudinal (avaliação clínica por 6 meses com Urticária Activity Scale [UAS7]). Foram selecionados 36 pacientes com UCE e distribuídos conforme tratamento: G1 (controle, sgAH) e G2 (omalizumabe). Nos noventa dias do início da pesquisa, foram realizadas coletas de sangue em todos os pacientes para análise da TSLP. Pacientes do G2 também foram avaliados pelo UAS7 no basal e após três e seis meses. Foram utilizados testes de Shapiro-Wilk et, com nível de significância de $p < 0,05$.</p> <p>Resultados: A média geral de idade foi de $40,90 \pm 9,05$ anos e o sexo feminino foi predominante (89,7%). Sem diferença significativa ($p = 0,3811$), os valores médios dos níveis séricos de TSLP (pg/mL) entre G2 e G1 foram: $781,63 \pm 510,30$ e $836,44 \pm 439,97$. Ao longo de seis meses, a UAS7 demonstrou reduções importantes.</p> <p>Limitação: Uma amostra para observar alterações longitudinais dos níveis de TSLP ao longo de um ano.</p> <p>Conclusão: Os níveis séricos de TSLP foram semelhantes entre pacientes de G2 e G1. Ao longo de seis meses, pacientes do G2 apresentaram reduções importantes nas lesões UAS7, demonstrando impacto clínico positivo na atividade da doença.</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response

Avaliação da TSLP em pacientes com urticária crônica espontânea tratados com omalizumabe

Evaluation of TSLP in patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab

RESUMO

Fundamentos: A urticária crônica espontânea (UCE) é definida pela presença de urticária recorrente, angioedema ou ambos por período igual ou superior a seis semanas.

Objetivo: Avaliar os níveis séricos de linfopoietina estromal tímica (TSLP) em pacientes com UCE tratados com omalizumabe comparados àqueles tratados com anti-histamínicos H1 de segunda geração (sgAH).

Método: Estudo observacional quantitativo com componentes transversal (dosagem de TSLP) e longitudinal (avaliação clínica por 6 meses com *Urticaria Activity Scale* [UAS7]). Foram selecionados 36 pacientes com UCE e distribuídos conforme tratamento: G1 (controle, sgAH) e G2 (omalizumabe). Decorridos noventa dias do início da pesquisa, foram realizadas coletas de sangue em todos os pacientes para análise da TSLP. Pacientes do G2 também foram avaliados pela UAS7 no *baseline* e após três e seis meses. Foram utilizados testes de Shapiro-Wilk e t, com nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: A média geral de idade foi de $40,90 \pm 9,05$ anos e o sexo feminino foi predominante (89,7%). Sem diferença significativa ($p = 0,3811$), os valores médios dos níveis séricos de TSLP (pg/mL) entre G2 e G1 foram: $781,63 \pm 510,30$ × $836,44 \pm 439,97$. Ao longo de seis meses, a UAS7 demonstrou reduções importantes.

Limitação: A amostra insuficiente para observar alterações longitudinais dos níveis de TSLP ao longo de um ano.

Conclusão: Os níveis séricos de TSLP foram semelhantes entre pacientes de G2 e G1. Ao longo de seis meses, pacientes do G2 apresentaram reduções importantes nas pontuações UAS7, demonstrando impacto clínico positivo na atividade da doença.

Palavras-chave: Urticária Espontânea Crônica, Anti-Histamínicos de Segunda Geração, Omalizumabe, Linfopoietina Estromal Tímica.

INTRODUÇÃO

A urticária crônica espontânea (UCE) é uma condição caracterizada por urticária pruriginosa e/ou angioedema que dura mais de seis semanas sem fatores desencadeantes externos evidentes.^{1,2} O perfil clínico e as perspectivas de saúde dos pacientes com UCE variam devido a diversos fatores que influenciam seu quadro clínico e tratamento.³ Geralmente, a duração da condição varia de um a cinco anos, mas cerca de 11 a 14% dos

casos, persiste por mais de cinco anos.^{1,4} As estimativas indicam que cerca de 17% dos pacientes com UCE remitem em até um ano, 45% em cinco anos e 73% em vinte anos.⁵

A fisiopatologia da UCE ainda não é totalmente compreendida, com causa desconhecida em cerca de metade dos pacientes após anos de monitoramento.^{6,7} Os principais desafios incluem identificar o agente causador e sua natureza imprevisível, o que gera frustração para pacientes e médicos.^{1,8,9} As manifestações da UCE afetam a Qualidade de Vida (QV), prejudicando o sono, o bem-estar físico e emocional, além de dificultar o desempenho escolar e profissional.⁸⁻¹²

A avaliação da UCE é complexa, mas a *Urticaria Activity Scale* (UAS7) é um método comum que utiliza a autoavaliação sobre sintomas diários como pápulas e coceira, com pontuações de “0” a “3”. Os pacientes registram suas pontuações por sete dias consecutivos, totalizando de “0” a “42” pontos.²

Indivíduos com UCE apresentam resposta limitada aos tratamentos, influenciada pelo perfil endotípico da doença, que pode ser de tipo I, caracterizado por produção de IgE contra autoalérgenos, ou de tipo IIb, envolvendo autoanticorpos que atacam mastócitos (MC),^{13,14} nomeadamente na IgE ou no receptor de alta afinidade para IgE (FcεRIα).^{15,16} A resposta ao omalizumabe é geralmente positiva em pacientes do tipo I, com níveis elevados de IgE, enquanto aqueles do tipo IIb, com baixos níveis de IgE, tendem a responder mal,^{13,14,17} apresentando doença mais grave e possível associação com outras doenças autoimunes.^{13,15,18}

As recomendações internacionais sugerem uma abordagem em três fases para o manejo de UCE, iniciando-se com anti-histamínicos H1 de segunda geração (sgAH) na dosagem padrão, com aumento progressivo até quatro vezes a dose inicial, e, posteriormente, incorporando o uso de anticorpos monoclonais (mAb) anti-IgE, como o omalizumabe.^{2,19,20} Apesar de a maioria dos pacientes alcançar controle total ou parcial dos sintomas esse regime terapêutico, há indivíduos que permanecem sem resposta satisfatória.^{19,21,22}

Mais recentemente, observaram-se progressos na compreensão dos processos que desencadeiam os MC, incluindo a participação de sistemas biológicos como a autoimunidade, a resposta inflamatória, a coagulação sanguínea e mecanismos autoalérgicos. Essas interações promovem a desgranulação de MC e basófilos, contribuindo para as manifestações clínicas da urticária.^{19,21} O mecanismo autoimune, relacionado à autoimunidade tireoidiana e à presença de anticorpos IgG, anti-IgE ou direcionados contra o FcεR1α, desempenha papel relevante,¹⁹ sendo responsável por aproximadamente 30 a 50% dos casos de UCE.²¹

A linfopoietina estromal tímica (TSLP) constitui uma citocina produzida por células epiteliais, cuja função inclui a ativação de diversos tipos celulares, como MC e basófilos, desempenhando um papel na patogênese da UCE.²² A TSLP promove o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, além de prolongar a sobrevivência dessas células e regular processos apoptóticos.²³⁻²⁵ Nos pacientes com UCE, observa-se uma elevação na expressão de TSLP e das citocinas do perfil do tipo 2 (T2) nas lesões, em comparação com controles saudáveis.^{15,26} A intervenção na modulação da TSLP possui potencial para reduzir os níveis de IgE e a ativação dos MC, contribuindo assim para diminuição da inflamação cutânea relacionada à condição clínica.²²

A questão da UCE permanece relativamente pouco investigada na esfera científica, apesar do crescente interesse em compreender sua etiologia, fisiopatologia e estratégias terapêuticas mais eficazes. A abordagem clínica apresenta desafios, pois depende de fatores como a duração e a frequência das crises, muitas vezes sem levar em conta o fenótipo individualizado do paciente.²⁷ Embora os pacientes exibam um padrão semelhante de lesões cutâneas, existem diferenças genéticas e de manifestações clínicas.²⁸ Não há tratamentos curativos específicos disponíveis para a condição; além disso, uma parcela significativa dos pacientes (até 61%) demonstra resistência ao tratamento inicial com sgAH.^{15,22,29}

Dessa forma, a hipótese mais consistente é de que os níveis séricos da TSLP serão reduzidos tanto em pacientes com UCE tratados com omalizumabe quanto àqueles tratados com sgAH, devido à presença de elementos que contribuem para a diminuição da inflamação cutânea na UCE.

À luz do apresentado, este estudo avaliou a TSLP em pacientes com UCE tratados com omalizumabe comparados àqueles tratados com sgAH.

MÉTODOS

Com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº. 52453621.0.0000.5103, esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora-MG, sob o parecer nº. 5.154.195, em 08 de dezembro de 2021.

Trata-se de um estudo observacional quantitativo com componente transversal (dosagem de TSLP aos 90 dias) e componente longitudinal (avaliação clínica por UAS7 em 0, 3 e 6 meses), em que foram avaliados, no período de março de 2021 a outubro de 2023, 36 pacientes diagnosticados com UCE de ambos os sexos com idade igual ou superior a 12 anos, atendidos no Centro de Diagnóstico de Tratamento de Urticária, que compõe a rede mundial *Urticaria Centers of Reference and Excellence* (UCARE) do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora-MG, Brasil.

Procedimentos

Os 36 pacientes foram distribuídos em dois grupos: G1 (controle, n = 18), tratados exclusivamente com sgAH e G2 (n = 18), tratados com omalizumabe, todos nas doses recomendadas pelas diretrizes atuais.

Os pacientes do G2 foram avaliados, a cada três meses, pelo UAS7 no início do estudo (*baseline*) e após três e seis meses.

Decorridos noventa dias do início da pesquisa, foram realizadas coletas de sangue em todos os pacientes (G1 e G2) para avaliação dos níveis séricos da TSLP (pg/mL), que foram estudados pelo *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Durante o acompanhamento, houve perda de sete pacientes (5 no G1, controle e 2 no G2): quatro (2 do G1 e 2 do G2) desistiram e outros três (G1) por motivos técnicos no momento da leitura dos níveis da TSLP, sendo necessário excluir esses pacientes, tendo vista a impossibilidade de recolha do material biológico, devido às tentativas de contato sem sucesso, ultrapassando o prazo dos noventa dias para coleta do referido material. Assim, a amostra final ficou com 29 pacientes (G1 = 13 e G2 = 16). A pesquisa acompanhou os pacientes durante um ano.

Análise estatística

Os dados são apresentados com média e desvio-padrão (\pm) e números absolutos e relativos. A fim de averiguar os pressupostos estatísticos de normalidade e homogeneidade, empregou-se o teste de *Shapiro-Wilk* (recomendado, especialmente para amostras pequenas, até 51 elementos), os quais foram atendidos. Para amostras independentes, a comparação dos valores de TSLP entre G1 (sgAH) e G2 (omalizumabe) utilizou-se o teste-*t*. Todos os testes foram realizados no *software* GraphPad Prism (versão 6.0), com nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 29 pacientes que finalizaram o estudo, a média geral de idade foi de $40,90 \pm 9,05$ anos (20-58 anos); no G1 (controle, sgAH, $n = 13$) a média foi de $39,38 \pm 8,54$ anos (29-56

anos) e no G2 (omalizumabe, n = 16), os pacientes apresentaram média maior ($42,13 \pm 9,27$ anos) com idade mínima de vinte e máxima de 58 anos, apresentando diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0088$).

O sexo feminino foi predominante em toda a amostra ($N = 26$) representando 89,7% dos pacientes. A distribuição relativa encontra-se demonstrada no Gráfico 1, em que no G1 (controle, sgAH) eram 11 e no G2 (omalizumabe), 15 mulheres, contrapondo aos homens (2 e 1), respectivamente.

Ao comparar os valores médios dos níveis da TSLP (pg/mL) dos pacientes tratados com omalizumabe ($G2 = 16$) com os pacientes tratados com sgAH ($G1$, controle = 13), o teste-t não demonstrou diferença significativa ($p = 0,3811$) entre os dois grupos (Tabela 1, Gráfico 2).

O Gráfico 3 ilustra os resultados da UAS7 no *baseline* e após três e seis meses dos pacientes com UCE tratados com omalizumabe ($G2$). No *baseline* a pontuação da UAS7 variou entre “42” (2 pacientes) e “28” (6 pacientes). No primeiro trimestre (após 3 meses), todos os pacientes apresentaram redução: cinco obtiveram pontuação entre “33” e “22” e 11, entre “15” e “0”. No segundo trimestre (após 6 meses), apenas dois pacientes apresentaram elevação na pontuação (entre “20” e “16”) e os demais (14 pacientes) continuaram com reduções, dois com pontuação entre “25” e “22”, dois pontuando “6” e dez pacientes, atingiram pontuação entre “3” e “0”.

DISCUSSÃO

Ao evidenciar que a média dos níveis séricos de TSLP (pg/mL) observados em pacientes com UCE submetidos ao tratamento com omalizumabe ($781,63 \pm 510,30$; CV: 65,3%) mostraram-se semelhantes àqueles tratados com sgAH (controle, $836,44 \pm 439,97$; CV: 52,6%), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,3811$), a hipótese levantada

neste estudo foi aceita. Ressalta-se que o objetivo do estudo não foi medir a IgE e nem a ativação de MC, pois a literatura já deixa claro o papel desses elementos na inflamação T2.^{19,26,30-33} Objetivou-se, portanto, em momento único (após 90 dias), examinar os níveis séricos da TSLP dos pacientes com tratamentos distintos e compará-los, sem, no entanto, considerar os endotipos de UCE. Vale considerar que a amostra foi obtida de um centro de referência mundial (UCARE HMTJ, Juiz de Fora-MG, Brasil), tendo credibilidade para o estudo.

O método ELISA representa o padrão-ouro em laboratórios para detecção e quantificação de anticorpos, antígenos, proteínas e hormônios presentes em fluidos corporais como sangue, saliva, entre outros. Sua fundamentação reside na alta especificidade da integração antígeno-anticorpo, empregando enzimas que produzem um sinal colorimétrico mensurável, indicando a presença e a concentração do elemento de interesse.³⁴ Em vista disso, este estudo utilizou o ELISA para a análise dos valores dos níveis séricos da TSLP (pg/mL) entre G2 e G1. O método ELISA distingue-se por sua elevada sensibilidade e especificidade, sendo amplamente adotado devido à sua capacidade de fornecer resultados rápidos e precisos, tanto em ambientes clínicos quanto em investigações científicas.³⁴

Uma pesquisa²⁵ revelou que a TSLP constitui um fator inovador de sobrevivência dos MC na pele humana, atuando de forma antiapoptótica por meio da ativação coordenada de STAT5 e JNK, promovendo uma regulação positiva segregada de Mcl-1 e Bcl-xL e conferindo resistência à apoptose. O prolongamento da longevidade celular decorre, assim, da ativação simultânea de dois eixos: o STAT5/Mcl-1 e o JNK/Bcl-xL. Essas evidências sustentam a hipótese de que a TSLP desempenha papel fundamental como componente do nicho de suporte dos MC na pele lesada, e sua abundância excessiva durante estados de homeostase alterada pode contribuir para compreensão do acúmulo dessas células na patologia cutânea.²⁵

Além disso, a avaliação da UAS7 nos pacientes tratados com omalizumabe não foi para correlacionar com a TSLP, e sim para verificar os efeitos clínicos dos pacientes ao longo de seis meses, observando-se uma redução importante da atividade da urticária, confirmando a eficácia clínica do omalizumabe na UCE e que essa redução pode ocorrer independentemente de alterações detectáveis nos níveis séricos de TSLP, ao menos nas condições deste estudo. A avaliação longitudinal efetuada com a UAS7 em pacientes tratados com omalizumabe demonstrou diminuições notáveis nas pontuações iniciais, que variaram de “42-28” para o primeiro trimestre (após 3 meses), atingindo valores de “15-0”, em que todos os pacientes apresentaram redução nas pontuações, e no segundo trimestre (após 6 meses), 14 pacientes continuaram com reduções, sendo que dez pacientes, atingiram pontuação entre “3” e “0”. Nessa ferramenta, os indivíduos anotam suas pontuações durante sete dias consecutivos, obtendo uma pontuação global que varia de “0” a “42”.²

Um estudo recente²² identificou uma melhora pronunciada na UAS7 em relação ao placebo nas subpopulações que receberam tezepelumabe sem o uso prévio de agentes anti-IgE em 16 semanas; além disso, uma tendência próxima ao nível de significância também foi observada para o omalizumabe por 32 semanas. O omalizumabe proporciona uma melhoria significativa na QV, no padrão de sono, nas funções sexuais, nos níveis de ansiedade e na produtividade profissional entre indivíduos com UCE. Tais avanços foram confirmados por relatos dos próprios pacientes, cujos progressos foram avaliados por meio da UAS7.³⁵ Além disso, verificou-se a preservação dessas melhorias em desfechos reportados pelos pacientes ao longo de um período de 48 semanas.³⁶

Entre os 29 pacientes que completaram esta pesquisa, o sexo feminino foi prevalente em ambos os grupos, representando 89,7% (G1, sgAH = 37,9%) e G2 (omalizumabe = 51,7%). Corroborando, alguns estudos^{1,4,27,37,38} constataram que a UCE é mais frequente no sexo feminino e utilizando o omalizumabe^{1,4,37,38} como tratamento.

Neste estudo, a idade média geral foi de $40,90 \pm 9,05$ anos; no G1 ($n = 13$), a média foi de $39,38 \pm 8,54$ anos), enquanto no G2 ($n = 16$), os pacientes apresentaram uma média superior de $42,13 \pm 9,27$ anos, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,0088$). Outros estudos^{4,22,38}, os pacientes tratados com omalizumabe apresentaram médias similares ($42,5 \pm 13,7$ anos;⁴ $42,9 \pm 14,5$ anos;²² e $42,4 \pm 13,2$ anos³⁸) à deste estudo.

Este estudo exibe algumas limitações metodológicas. Em primeiro lugar, a amostra de participantes foi insuficiente para assegurar a capacidade preditiva dos níveis de TSLP, bem como para observar as alterações longitudinais desses níveis ao longo de um ano (tempo do estudo), sendo realizado em momento único (aos 90 dias). Em segundo lugar, apesar de não ser o foco principal da pesquisa, não foram realizados testes funcionais voltados à ativação de MC e à autoimunidade, como a avaliação de ativação de basófilos ou a mensuração de IgE circulante contra FcεRIα, bem como investigações acerca das células e moléculas envolvidas na inflamação T2 na diferenciação dos endótipos da UCE. Apesar dessas limitações, o estudo demonstra a relevância dos níveis de TSLP em pacientes com UCE em resposta ao tratamento com omalizumabe no contexto clínico real.

Atualmente, o omalizumabe permanece como a intervenção terapêutica de primeira linha para a maioria dos indivíduos com UCE, representando uma inovação que promoveu avanços significativos nos desfechos clínicos da doença e na QV dos pacientes. Sublinha-se que nenhuma outra terapia supera o omalizumabe em relação à sua eficácia e perfil de tolerabilidade. Até o momento, apenas anti-histamínicos e omalizumabe são aprovados para o tratamento da UCE, não havendo alternativas autorizadas que apresentem resistência ao uso do omalizumabe.¹⁹

Portanto, pesquisas futuras, com maior tamanho amostral, avaliação longitudinal de TSLP e estratificação por endótipo de UCE, são necessárias para elucidar de forma mais precisa o papel da TSLP como biomarcador e potencial alvo terapêutico nessa doença,

especialmente para pacientes com UCE refratária, visando melhorar a resposta aos tratamentos e a QV dos pacientes.

CONCLUSÃO

Os níveis séricos de TSLP foram semelhantes entre pacientes com UCE tratados com omalizumabe e aqueles tratados sgAH, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em contrapartida, os pacientes em uso de omalizumabe apresentaram redução acentuada da atividade da urticária, avaliada pela UAS7, ao longo de seis meses.

Esses achados sugerem que a eficácia clínica do omalizumabe na UCE pode ocorrer independentemente de alterações detectáveis nos níveis séricos de TSLP, ao menos nas condições deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ. Omalizumab for chronic urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368:2527-30.
2. 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.
3. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:1-9.
4. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368:924-35.

5. 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.* 2022;12:15-27.
6. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;15:1-11.
7. Borzova E, Grattan CEH. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *In: Rich RR, Fleisher TA, Schroeder Jr HW, Weyand CM, Corry DB, Puck JM. Clinical immunology: principles and practice.* 5th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2013. Section 5. p. 506-521.
8. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:641-7.
9. 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;72:2005-06.
10. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: a nationwide registry-study. *World Allergy Organ J.* 2020;13:1-10.
11. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol.* 2021;184:226-36.
12. Maurer M, Costa C, Gimenez Arnau A, Guillet G, Labrador-Horrillo M, Lapeere H, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy.* 2020a;50:1166-75.

13. 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.
14. 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.
15. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy.* 2023;78:389-401.
16. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181:321-33.
17. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13:206-18.
18. Foti C, Romita P, Ambrogio F, Fanelli M, Panebianco R, Vena GA, et al. Analysis of clinical factors as possible predictors of response to omalizumab and relapse after treatment discontinuation in chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther.* 2022;35:1-7.
19. Asero R, Calzari P, Vaienti S, Cugno M. Therapies for chronic spontaneous urticaria: present and future developments. *Pharmaceuticals.* 2024;17:1-26.
20. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017;72:519-33.
21. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med.* 2010;5:97-101.

22. McLaren J, Chon Y, Gorski KS, Bernstein JA, Corren J, Hayama K, et al. Tezepelumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: results of the phase 2b INCEPTION study. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155:1945-56.
23. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 2007;204:253-8.
24. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370:2101-10.
25. Hazzan T, Eberle J, Worm M, Babina M. Thymic stromal lymphopoietin interferes with the apoptosis of human skin mast cells by a dual strategy involving STAT5/Mcl-1 and JNK/Bcl-x(L). *Cells.* 2024;13:1-19.
26. 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.
27. Song Z, Zhai Z, Zhong H, Zhou Z, Chen W, Hao F. Evaluation of autologous serum skin test and skin prick test reactivity to house dust mite in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS One.* 2013;8:1-7.
28. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:61-7.
29. Ping JD, Zhao JW, Sun XX, Wu F, Jiang ZY, Cheng Z, et al. Prevalence of allergen sensitization among 1,091 patients with urticaria. *Exp Ther Med.* 2020;19:1908-14.
30. Jang JH, Yang EM, Lee Y, Ye YM, Moon J, Ryu MS, et al. Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU). *World Allergy Organ J.* 2022;15:1-11.

31. Yang Z, Wu CM, Targ S, Allen CDC. IL-21 is a broad negative regulator of IgE class switch recombination in mouse and human B cells. *J Exp Med*. 2020;217:1-25.
32. Wong MM, Keith PK. Presence of positive skin prick tests to inhalant allergens and markers of T2 inflammation in subjects with chronic spontaneous urticaria (CSU): a systematic literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:1-23.
33. Zhou B, Li J, Liu R, Zhu L, Peng C. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2022;31:1-17.
34. Aydın S, Emre E, Uğur K, Aydın MA, Şahin İ, Cinar V, et al. An overview of ELISA: a review and update on best laboratory practices for quantifying peptides and proteins in biological fluids. *J Int Med Res*. 2025;53:1-18.
35. Tan MG, Bailey AMJ, Dorus B, Kirchhof MG. Clinical impacts of omalizumab on the psychiatric comorbidities of chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Drugs Dermatol*. 2024;23:116-7.
36. Bérard F, Ferrier Le Bouedec MC, Bouillet L, Reguiat Z, Barbaud A, Cambazard F, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria nonresponsive to H1-antihistamine treatment: results of the phase IV open-label SUNRISE study. *Br J Dermatol*. 2019;180:56-66.
37. Sirufo MM, Bassino EM, De Pietro F, Ginaldi L, De Martinis M. Sex differences in the efficacy of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:1-7.
38. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:67-75.

ILUSTRAÇÕES

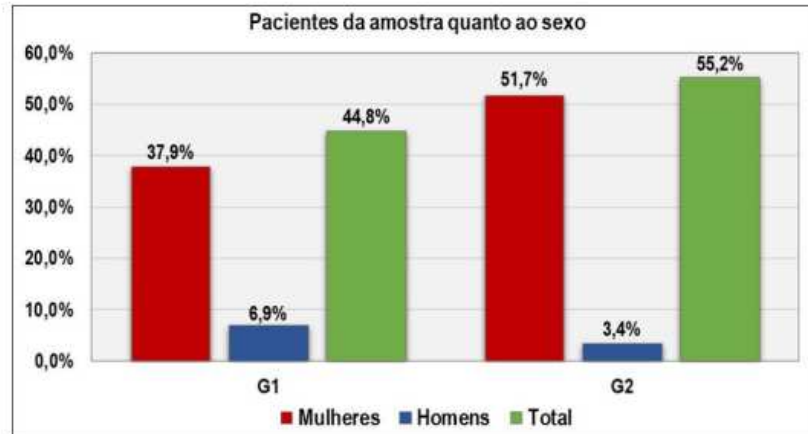


Figura 1 Gráfico dos pacientes da amostra em relação ao sexo. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2025. (N = 29)

% (percentual); G1 (controle, n = 13, tratado com sgAH); G2 (n = 16, tratado com omalizumabe).

Fonte: Autores (2025).

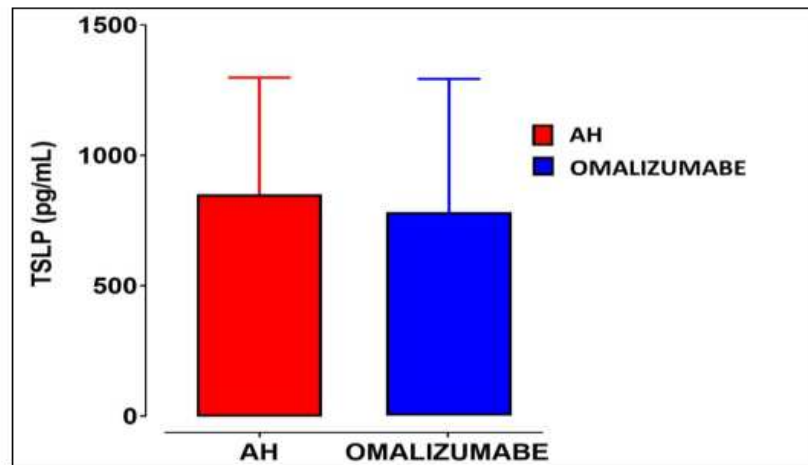


Figura 2 Gráfico da comparação das médias (\pm) dos níveis de TSL (pg/mL) de G1 x G2. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2025. (N = 29)

TSLP (linfopoiatina estromal tímica): pg/mL (picogramas por mililitro); AH (G1 controle, n = 13, tratado com sgAH); omalizumabe (G2, n = 16).

Fonte: Autores (2025).

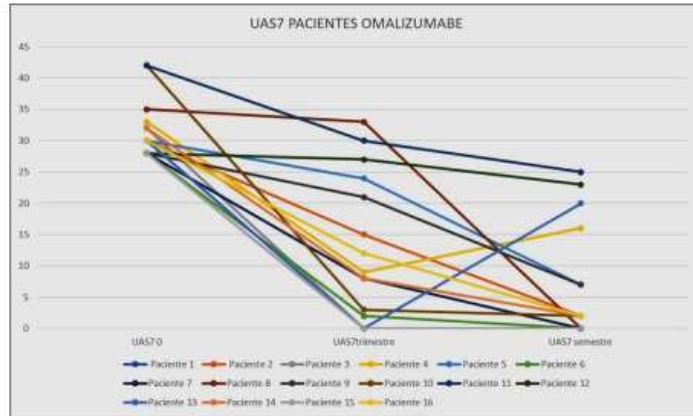


Figura 3 Gráfico da avaliação trimestral da UAS7 nos pacientes do G2. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2025. (n = 16)

UAS7 (*Urticaria Activity Scale*).
 Fonte: Autores (2025).

Tabela 1 Comparação das médias (\pm) dos níveis de TSL (pg/mL) de G1 \times G2. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2025. (N = 29)

Grupo	TSLP			p-valor
	Média (\pm) (pg/mL)	Variância (pg/mL)	CV (%)	
G1 (n = 13)	836,44 \pm 439,97	193.576,26	52,6	0,3811
G2 (n = 16)	781,63 \pm 510,30	260.403,52	65,3	

TSLP (linfopoiética estromal tímica); \pm (desvio-padrão); pg/mL (picogramas por mililitro); CV (coeficiente de variação); % (percentual); G1 (controle, tratado com sgAH); n (número na amostra); G2 (tratado com omalizumabe).
 Fonte: Autores (2025).

LEGENDAS

Figura 1: % (percentual); G1 (controle, n = 13, tratado com sgAH); G2 (n = 16, tratado com omalizumabe).

Figura 2: TSLP (linfopoiatina estromal tímica); pg/mL (picogramas por mililitro); AH (G1 controle, n = 13, tratado com sgAH); omalizumabe (G2, n = 16).

Figura 3: UAS7 (*Urticaria Activity Scale*).

Tabela 1: TSLP (linfopoiatina estromal tímica); \pm (desvio-padrão); pg/mL (picogramas por mililitro); CV (coeficiente de variação); % (percentual); G1 (controle, tratado com sgAH); n (número na amostra); G2 (tratado com omalizumabe).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os níveis séricos de TSLP foram semelhantes entre pacientes com UCE tratados com omalizumabe e aqueles tratados sgAH, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em contrapartida, os pacientes em uso de omalizumabe apresentaram redução acentuada da atividade da urticária, avaliada pela UAS7, ao longo de seis meses.

Esses achados sugerem que a eficácia clínica do omalizumabe na UCE pode ocorrer independentemente de alterações detectáveis nos níveis séricos de TSLP, ao menos nas condições deste estudo.

Estudos futuros, com maior tamanho amostral, avaliação longitudinal de TSLP e estratificação por endótipo de UCE, são necessários para elucidar de forma mais precisa o papel da TSLP como biomarcador e potencial alvo terapêutico nessa doença.

REFERÊNCIAS

- ALEN COUTINHO, I. et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. **Allergy Asthma Clin Immunol**, Hamilton, v. 16, n. 1, p. 1-9, Nov. 2020.
- ALLAKHVERDI, Z. et al. Mast cell-activated bone marrow mesenchymal stromal cells regulate proliferation and lineage commitment of CD34(+) progenitor cells. **Front Immunol**, Lausanne, v. 4, n. 12, p. 1-7, Dec. 2013.
- ALLAKHVERDI, Z. et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. **J Exp Med**, New York, v. 204, n. 2, p. 253-258, Feb. 2007.
- ALTRICHTER, S. et al. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria. **Allergy Asthma Immunol Res**, Seoul, v. 13, n. 2, p. 206-218, Mar. 2021.
- ARI, A. et al. Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: a multi-center retrospective case series. **Pediatr Dermatol**, Boston, v. 37, n. 6, p. 1051-1054, Nov. 2020.
- ASERO, R. Clinical variables of severe chronic spontaneous urticaria from total IgE standpoint: a retrospective study. **Eur Ann Allergy Clin Immunol**, Paris, v. 54, n. 1, p. 30-33, Jan. 2022.
- ASERO, R. et al. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. **Autoimmun Rev**, Amsterdam, v. 7, n. 1, p. 71-76, Nov. 2007.
- ASERO, R. et al. Therapies for chronic spontaneous urticaria: present and future developments. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 17, n. 11, p. 1-26, Nov. 2024.
- ASERO, R. et al. Thyroid autoimmunity in CSU: a potential marker of omalizumab response? **Int J Mol Sci**, Basel, v. 24, n. 8, p. 1-7, Apr. 2023.
- BALP, M. M. et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): a targeted literature review. **Dermatol Ther**, Heidelberg, v. 12, n. 1, p. 15-27, Jan. 2022.
- BANSAL, C. J.; BANSAL, A. S. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. **Allergy Asthma Clin Immunol**, Hamilton, v. 15, n. 9, p. 1-11, Sep. 2019.
- BÉRARD, F. et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria nonresponsive to H1-antihistamine treatment: results of the phase IV open-label SUNRISE study. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 180, n. 1, p. 56-66, Jan. 2019.
- BORZOVA, E.; GRATAN, C. E. H. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *In*: RICH, R. R. et al. **Clinical immunology: principles and practice**. 5th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders, 2013. Section 5. p. 506-521.

- BRÁS, R. et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria (CSU): real-life experience in dose/interval adjustments and treatment discontinuation. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 11, n. 8, p. 2392-2402, Aug. 2023.
- BRODELL, L. A.; BECK, L. A.; SAINI, S. S. Pathophysiology of chronic urticaria. **Ann Allergy Asthma Immunol**, McLean, v. 100, n. 4, p. 291-297, Apr. 2008.
- CASALE, T. B. et al. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: results from a randomized study (XTEND-CIU). **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 7, n. 7, p. 2487-2490, Sep./Oct. 2019.
- CASALE, T. B. et al. Omalizumab response in patients with chronic idiopathic urticaria: Insights from the XTEND-CIU study. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 78, n. 4, p. 793-795, Apr. 2018.
- CATALDI, M. et al. Cardiac safety of second-generation H₁ -antihistamines when uposed in chronic spontaneous urticaria. **Clin Exp Allergy**, v. 49, n. 12, p. 1615-1623, Dec. 2019.
- CHEN, Q. et al. Characteristics and clinical significance of atopy in chronic spontaneous urticaria: a cross-sectional observational study. **Int Arch Allergy Immunol**, Basel, v. 185, n. 12, p. 1248-1253, Dec. 2024.
- CHURCH, M. K. et al. The role and relevance of mast cells in urticaria. **Immunol Rev**, Copenhagen, v. 282, n. 1, p. 232-247, Mar. 2018.
- CIANFERONI, A.; SPERGEL, J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. **Expert Rev Clin Immunol**, London, v. 10, n. 11, p. 1463-1674, Nov. 2014.
- CORREN, J. et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. **N Engl J Med**, Boston, v. 377, n. 10, p. 936-946, Sep. 2017.
- CUGNO, M. et al. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. **Intern Emerg Med**, Rome, v. 5, n. 2, p. 97-101, Apr. 2010.
- CURTO-BARREDO, L. et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. **Acta Derm Venereol**, Stockholm, v. 98, n. 7, p. 641-647, July 2018.
- DEKKERS, C. et al. Safety and effectiveness of omalizumab for the treatment of chronic urticaria in pediatric patients. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 32, n. 4, p. 720-726, May 2021.
- DEZA, G. et al. Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 141, n. 6, p. 2313-2316, June 2018.
- DI BONA, D. et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. **Respir Med**, London, v. 130, n. 9, p. 155-160, Sep. 2017.

DURMAZ, K. et al. Does omalizumab use in chronic spontaneous urticaria results in improvement in sexual functions? **J Cosmet Dermatol**, Oxford, v. 21, n. 10, p. 4877-4881, Oct. 2022.

DWYER, D. F. et al. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system. **Nat Immunol**, New York, v. 17, n. 7, p. 878-887, July 2016.

ERTAS, R. et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. **Allergy**, Copenhagen, v. 73, n. 3, p. 705-712, Mar. 2018.

ESTEVEZ CALDEIRA, L. et al. Four-week total IgE/baseline total IgE ratio: biomarker for omalizumab good response in chronic spontaneous urticaria real-life patients. **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 11, n. 12, p. 3808-3811, Dec. 2023.

FINLAY, A. Y. et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 31, n. 10, p. 1715-1721, Oct. 2017.

FOTI, C. et al. Analysis of clinical factors as possible predictors of response to omalizumab and relapse after treatment discontinuation in chronic spontaneous urticaria. **Dermatol Ther**, Copenhagen, v. 35, n. 2, p. 1-7, Feb. 2022.

FRICKE, J. et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. **Allergy**, Copenhagen, v. 75, n. 2, p. 423-432, Feb. 2020.

GANDHI, N. A. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. **Nat Rev Drug Discov**, London, v. 15, n. 1, p. 35-50, Jan. 2016.

GAUVREAU, G. M. et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. **N Engl J Med**, Boston, v. 370, n. 22, p. 2102-2110, May 2014.

GERICKE, J. et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 139, n. 3, p. 1059-1061, Mar. 2017.

GHAZANFAR, M. N. et al. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: a nationwide registry-study. **World Allergy Organ J**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 1-10, Jan. 2020.

GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. et al. Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria treated with omalizumab: results of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. **Clin Transl Allergy**, London, v. 18, n. 8, p. xx-xx, Aug. 2016.

GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. **J Investig Allergol Clin Immunol**, Barcelona, v. 29, n. 5, p. 338-348, May 2019.

GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. **Expert Opin Biol Ther**, London, v. 17, n. 3, p. 375-385, Mar. 2017.

GONÇALO, M. et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 184, n. 2, p. 226-236, Feb. 2021.

GONZÁLEZ-MEDINA, M. et al. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 31, n. 5, p. 245-246, May. 2017.

GUILLÉN-AGUINAGA, S. et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 175, n. 6, p. 1153-1165, Dec. 2016.

HAN, N. R. et al. TSLP induces mast cell development and aggravates allergic reactions through the activation of MDM2 and STAT6. **J Invest Dermatol**, Baltimore, v. 134, n. 10, p. 2521-2530, Oct. 2014.

HAZZAN, T. et al. Thymic stromal lymphopoietin interferes with the apoptosis of human skin mast cells by a dual strategy involving STAT5/Mcl-1 and JNK/Bcl-x(L). **Cells**, Basel, v. 13, n. 24, p. 1-19, Dec. 2024.

HE, L. et al. Chronic urticaria: advances in understanding of the disease and clinical management. **Clin Rev Allergy Immunol**, Totowa, v. 61, n. 3, p. 424-448, Dec. 2021.

HIDE, M. et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. **J Dermatol Sci**, Amsterdam, v. 87, n. 1, p. 70-78, July 2017.

HOŞGÖREN-TEKIN, S. et al. Inflammatory cytokine levels and changes during omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria. **Arch Dermatol Res**, v. 316, n. 6, p. 1-11, May 2024.

JANG, J. H. et al. Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU). **World Allergy Organ J**, Philadelphia, v. 15, n. 2, p. 1-11, Feb. 2022.

Ji, J. et al. In chronic spontaneous urticaria, increased Galectin-9 expression on basophils and eosinophils is linked to high disease activity, endotype-specific markers, and response to omalizumab treatment. **Allergy**, Copenhagen, v. 79, n. 9, p. 2435-2447, Sep. 2024.

KAPLAN, A. P. et al. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances. **Allergy**, Copenhagen, v. 78, n. 2, p. 389-401, Feb. 2023.

KAPLAN, A. P. et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 132, n. 1, p. 101-109, July 2013.

KAPLAN, A. P. et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 137, n. 2, p. 474-481, Feb. 2016.

KAPLAN, A. P.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M.; SAINI, S. S. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. **Allergy**, Copenhagen, v. 72, n. 4, p. 519-533, Apr. 2017.

KAUR, D. et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. **Chest**, Chicago, v. 142, n. 1, p. 76-85, July 2012.

KAY, A. B. et al. 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**, Oxford, v. 172, n. 5, p. 1294-1302, May 2015.

KIM, M. J. et al. Clinical response to low-dose omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria: a retrospective study of 179 patients. **Acta Derm Venereol**, v. 103, n. 8, p. 1-6, Aug. 2023.

KOLKHIR, P. et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 149, n. 6, p. 1819-1831, June 2022a.

KOLKHIR, P. et al. Urticaria. **Nat Rev Dis Primers**, London, v. 8, n. 1, p. 61-67, Sep. 2022b.

KOYASU, S.; MORO, K. Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. **Immunology**, Oxford, v. 132, n. 4, p. 475-481, Apr. 2011.

KUCHARCZYK, A. et al. Predicting relapse in chronic 'spontaneous urticaria: a retrospective cohort study evaluating omalizumab withdrawal regimens. **Allergy**, Copenhagen, v. 79, n. 9, p. 2554-2557, Sep. 2024.

MAGGI, L. et al. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of long-term treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. **Eur J Immunol**, Weinheim, v. 48, n. 12, p. 2005-2014, Dec. 2018.

MANKAD, V. S.; BURKS, A. W. Omalizumab: other indications and unanswered questions. **Clin Rev Allergy Immunol**, Totowa, v. 29, n. 1, p. 17-30, Aug. 2005.

MARTINA, E. et al. It is never too late to treat chronic spontaneous urticaria with omalizumab: real-life data from a multicenter observational study focusing on elderly patients. **Dermatol Ther**, Copenhagen, v. 34, n. 2, p. 1-3, Mar. 2021.

MAURER M.; ROSÉN, K.; HSIEH, H. J. Omalizumab for chronic urticaria. **N Engl J Med**, Boston, v. 368, n. 26, p. 2527-2530, June 2013.

MAURER, M. et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study. **Clin Exp Allergy**, Providence, v. 50, n. 10, p. 1166-1175, Oct. 2020a.

MAURER, M. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 128, n. 1, p. 202-209, July 2011.

MAURER, M. et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. **N Engl J Med**, Boston, v. 368, n. 10, p. 924-935, Mar. 2013.

MAURER, M. et al. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 31, n. 6, p. 1056-1063, June 2017a.

MAURER, M. et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. **Allergy**, Copenhagen, v. 72, n. 12, p. 2005-2016, Dec. 2017b.

MAURER, M. et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. **Int Arch Allergy Immunol**, Basel, v. 181, n. 5, p. 321-333, May 2020b.

McLAREN, J. et al. Tezepelumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: results of the phase 2b INCEPTION study. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 155, n. 6, p. 1945-1956, June 2025.

METZ, M. et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. **Theranostics**, Wyoming, v. 7, n. 5, p. 1266-1276, Mar. 2017.

METZ, M. et al. Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. **Clin Rev Allergy Immunol**, Totowa, v. 59, n. 1, p. 38-45, Aug. 2020.

MOÑINO-ROMERO, S. et al. Elevated baseline soluble FcεRI may be linked to early response to omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 38, n. 1, p. 167-174, Jan. 2024.

MOON, T. C. et al. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. **Mucosal Immunol**, New York, v. 3, n. 2, p. 111-128, Mar. 2010.

NAGARKAR, D. R. et al. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 30, n. 1, p. 225-232, July 2012.

NORMANSELL, R. et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Omalizumab for asthma in adults and children. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, v. 1, n. 1, p. 1-135, Jan. 2014.

NOVARTIS. **Novartis Announces FDA Approval of Xolair® (omalizumab) for Chronic Idiopathic Urticaria (CIU), a Form of Chronic Hives**. Novartis, Mar. 2014. Available at: <https://www.novartis.com/us-en/news/media-releases/novartis-announces-fda-approval-xolair-omalizumab-chronic-idiopathic-urticaria-ciu-form-chronic-hives>. Accessed: Oct. 10, 2025.

OCAK, M. et al. Omalizumab treatment in adolescents with chronic spontaneous urticaria: Efficacy and safety. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v. 48, n. 4, p. 368-373, July/Aug. 2020.

PECK, G. et al. Global epidemiology of urticaria: increasing burden among children, females and low-income regions. **Acta Derm Venereol**, Stockholm, v. 101, n. 4, p. 1-6, Apr. 2021.

PIERRARD, G. et al. Characterization of omalizumab up dosing patterns and predictive factors in chronic spontaneous urticaria: a prospective multicentric observational study. **Allergy**, Copenhagen, v. 79, n. 9, p. 2448-2457, Sep. 2024.

PING, J. D. et al. Prevalence of allergen sensitization among 1,091 patients with urticaria. **Exp Ther Med**, Athens, v. 19, n. 3, p. 1908-1914, Mar. 2020.

PORTER, E. et al. "It has given me my life back": a qualitative study exploring the lived experience of patients with chronic spontaneous urticaria on omalizumab. **Clin Exp Dermatol**, Oxford, v. 47, n. 11, p. 2032-2034, Nov. 2022.

PRESTA, L. G. et al. Humanization of an antibody directed against IgE. **J Immunol**, Baltimore, v. 151, n. 5, p. 2623-2632, Sep. 1993.

RECTO, M. T. et al. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. **Clin Mol Allergy**, v. 16, n. 11, p. 1-12, Nov. 2017.

RÖNNBERG, E. et al. Divergent effects of acute and prolonged interleukin 33 exposure on mast cell IgE-mediated functions. **Front Immunol**, Lausanne, v. 10, n. 6, p. 1-12, June 2019.

SAINI, S. S. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. **J Invest Dermatol**, Baltimore, v. 135, n. 1, p. 67-75, Jan. 2015.

SÁNCHEZ, J.; ZAKZUK, J.; CARDONA, R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine- induced wheal. **J Invest Allergol Clin Immunol**, Barcelona, v. 26, n. 3, p. 177-184, Mar. 2016.

SCHOCKET, A. L. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. **Allergy Asthma Proc**, Providence, v. 27, n. 2, p. 90-95, Mar./Apr. 2006.

SHAH, B. et al. Comparative, three-arm, randomized clinical trial to evaluate the effectiveness and tolerability of bilastine vs fexofenadine vs levocetirizine at the standard dose and bilastine vs fexofenadine at higher than the standard dose (up-dosing) vs levocetirizine and hydroxyzine (in combination) in patients with chronic spontaneous urticaria. **Clin Cosmet Invest Dermatol**, Auckland, v. 15, n. 2, p. 261-270, Feb. 2022.

SIEBENHAAR, F. et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 123, n. 6, p. 672-679, Mar. 2009.

SIMPSON, E. L. et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 80, n. 4, p. 1013-1021, Apr. 2019.

SINHA, V. V. et al. Comparative study of efficacy and safety of cetirizine and bilastine in patients of chronic spontaneous urticaria: Open-label, randomized, parallel-group study. **Perspect Clin Res**, Mumbai, v. 14, n. 4, p. 180-186, Oct./Dec. 2023.

SIRUFO, M. M. et al. Sex differences in the efficacy of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. **Int J Immunopathol Pharmacol**, Chieti, v. 35, n. 1, p. 1-7, Jan./Dec. 2021.

SKANDER, D. et al. Omalizumab is effective in patients with chronic spontaneous urticaria plus multiple chronic inducible urticaria. **Eur Ann Allergy Clin Immunol**, Paris, v. 53, n. 2, p. 91-93, Mar. 2021.

SOEGIHARTO, R. et al. Multinational drug survival study of omalizumab in patients with chronic urticaria and potential predictors for discontinuation. **JAMA Dermatol**, Chicago, v. 160, n. 11, p. 927-935, 2024.

SONG, X. T. et al. Omalizumab in children and adolescents with chronic urticaria: a 16-week real-world study. **Allergy**, Copenhagen, v. 76, n. 4, p. 1271-1273, Apr. 2021.

SONG, Z. et al. Evaluation of autologous serum skin test and skin prick test reactivity to house dust mite in patients with chronic spontaneous urticaria. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. 1-7, May 2013.

SOUMELIS, V. et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. **Nat Immunol**, New York, v. 3, n. 7, p. 673-680, July 2002.

STAEVSKA, M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 125, n. 3, p. 676-682, Mar. 2010.

SUSSMAN, G. et al. Omalizumab re-treatment and step-up in patients with chronic spontaneous urticaria: OPTIMA trial. **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 8, n. 7, p. 2372-2378, July/Aug. 2020.

SUTTON, B. J. et al. IgE Antibodies: from structure to function and clinical translation. **Antibodies**, Basel, v. 8, n. 1, p. 1-41, Feb. 2019.

SYRIGOS, N. et al. Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. **Int J Dermatol**, Philadelphia, v. 57, n. 4, p. 417-422, Apr. 2018.

TAN, M. G. et al. Clinical impacts of omalizumab on the psychiatric comorbidities of chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. **J Drugs Dermatol**, New York, v. 23, n. 4, p. 116-117, Apr. 2024.

- THARP, M. D. 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**, Chicago, v. 155, n. 1, p. 29-38, Jan. 2019.
- TÜRK, M. et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 8, n. 1, p. 113-124, Jan. 2020.
- VOLPE, E. et al. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 134, n. 2, p. 373-381, Aug. 2014.
- WANG, D. et al. Molecular mechanism of antihistamines recognition and regulation of the histamine H₁ receptor. **Nat Commun**, London, v. 15, n. 1, p. 1-10, Jan. 2024.
- WERTENTEIL, S.; STRUNK, A.; GARG, A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: a sex- and age-adjusted population analysis. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 81, n. 1, p. 152-156, July 2019.
- WONG, M. M.; KEITH, P. K. Presence of positive skin prick tests to inhalant allergens and markers of T2 inflammation in subjects with chronic spontaneous urticaria (CSU): a systematic literature review. **Allergy Asthma Clin Immunol**, Hamilton, v. 16, n. 8, p. 1-23, Aug. 2020.
- YANG, Z. et al. IL-21 is a broad negative regulator of IgE class switch recombination in mouse and human B cells. **J Exp Med**, New York, v. 217, n. 5, p. 1-25, May 2020.
- XIANG, Y. K. et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. **Expert Opin Pharmacother**, London, v. 25, n. 5, p. 551-569, Apr. 2024.
- XIANG, Y. K. et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not vice versa. **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 11, n. 8, p. 2417-2425, Aug. 2023.
- XIAO, X. et al. The efficacy and safety of high-dose nonsedating antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **BMC Pharmacol Toxicol**, v. 24, n. 1, p. 1-14, Apr. 2023.
- YING, S. et al. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 109, n. 4, p. 694-700, Apr. 2002.
- ZAZZALI, J. L. et al. Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies. **Ann Allergy Asthma Immunol**, McLean, v. 117, n. 4, p. 370-377, Oct. 2016.
- ZHAO, Z. T. et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 137, n. 6, p. 1742-1750, June 2016.

ZHOU, B. et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. **Front Immunol**, Lausanne, v. 31, n. 5, p. 1-17, May 2022.

ZIEGLER, S. F. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 130, n. 4, p. 845-852, Oct. 2012.

ZUBERBIER, T. et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. **Allergy**, Copenhagen, v. 77, n. 3, p. 734-766, Mar. 2022.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da presença de inflamação tipo 2 na etiopatogenia da Urticária Crônica Espontânea através da dosagem de marcadores laboratoriais e análise de parâmetros clínicos.

Pesquisador: Fernando Monteiro Aarestrup

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52453621.0.0000.5103

Instituição Proponente: SUPREMA-SOCIEDADE UNIVERSITARIA PARA O ENSINO MEDICO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.154.195

Apresentação do Projeto:

A urticária crônica espontânea (UCE) é uma doença que acomete a pele e é definida pelo aparecimento de urticária/angioedema por seis semanas ou mais de duração sem fator externo desencadeante e que afeta 0,5 – 5% da população geral. Sua etiologia não está completamente elucidada, porém na última década houve importante avanço nos estudos dos mecanismos de ativação dos mastócitos (principal célula envolvida) e é crescente o número de evidências que associa a presença de sensibilização a aeroalérgenos e marcadores de inflamação tipo 2 nos pacientes com UCE embora os guidelines atuais considerem as reações de hipersensibilidade imediata tipo 1 (dependente de IgE) como raras. O presente estudo tem como objetivo avaliar a presença de marcadores da inflamação tipo 2 nos pacientes com UCE através da dosagem de IgE total e específica e

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra **CEP:** 38.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

realização do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) para ácaros da poeira domiciliar (APD). Os pacientes, no presente estudo, serão divididos em três grupos: I – pacientes com diagnóstico de UCE com sensibilização a APD, II – pacientes com diagnóstico de UCE e sem sensibilização a APD e III (grupo controle) – pacientes não portadores de UCE e sensibilizados a APD.

Nesses grupos todos os pacientes serão submetidos a coleta de exames laboratoriais para dosagem de IgE total, IgE específica para APD e interleucinas padrão T2 (IL4, IL5, IL13) além de realização de TCHI para APD. Haverá ainda um braço do estudo onde serão estudados pacientes com diagnóstico de UCE previamente tratados com Omalizumabe. Esses pacientes serão divididos em I (controle) – pacientes com UCE tratados exclusivamente com antihistaminicos e grupo II – pacientes com UCE tratados com Omalizumabe após falha terapêutica com outras terapias disponíveis (falha após uso de antihistaminico com dose aumentada em até quatro vezes). Nesse caso, os pacientes de ambos os grupos serão submetidos a coleta de exames laboratoriais para análise de perfil de citocinas T2 (IL4, IL5, IL13) e IgE total e também será dosado o marcador de fibrinólise (relacionado a participação da fase extrínscica da cascata de coagulação na UCE) D-dimero. Todo estudo será realizado com pacientes provenientes no Urticaria Centers of Reference and Excellence de Juiz de Fora (UCARE-JF), situado no Hospital Maternidade Terezinha de Jesus (HMTJ). Os exames laboratoriais serão realizadas pelo Laboratório da Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra (ACISPES) que também se responsabilizará pelo processamento e liberação dos resultados dos exames realizados e o TCHI será realizado por médico

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

capacitado e treinado utilizando-se extratos com padronização internacional do laboratório IPI ASAC . Conforme determinam a Resolução nº. 466/2012 e a Norma Operacional nº. 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, este estudo será previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), e somente terá início após sua aprovação. Ressalta-se que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (quando necessário) de cada paciente será obtido por escrito antes de sua inclusão formal no estudo. Os resultados serão analisados pelo o software SPSS 14.0 para Windows R 3.2.4 ou versões posteriores e serão estatisticamente significativos quando $p < 0.05$. Para análise das variáveis categóricas será utilizado o cálculo do Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

MÉTODO
: Grupo I (controle) – pacientes com sensibilização a APD, demonstrada pelo TCHI e/ou dosagem de IgE específica, sem UCE ; Grupo II – pacientes portadores de UCE com sensibilização a APD ; Grupo III – pacientes portadores de UCE sem sensibilização a APD e Grupo IV – pacientes com UCE em tratamento prévio com Omalizumabe. Dessa forma, será realizado um estudo transversal do tipo caso-controle.

po IV – pacientes com UCE em tratamento prévio com Omalizumabe. Dessa forma, será realizado um estudo transversal do tipo caso-controle. Os critérios diagnósticos usados para definição de UCE serão baseados no EAACI/GA²LEN/EDF/WAO. Serão considerados para o estudo pacientes com urticária e/ou angioedema por mais de seis semanas, no qual não há

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

fator desencadeante conhecido envolvido.

Todos os

pacientes serão submetidos à realização de TCHI e coleta de exames laboratoriais para dosagem sérica de IgE total e IgE específica para os três principais APD (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia Tropicalis) além da dosagem de citocinas de perfil T2 como IL4, IL5, IL10, IL13 E TGF beta e do d-dímero. A coleta dos exames será realizada pelo Laboratório da Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra (Acispes), que também se responsabilizará pelo processamento e liberação dos resultados dos exames realizados.

Critério de Inclusão:

Serão selecionados cerca de duzentos pacientes de ambos os sexos com idade igual ou superior a 12 anos com diagnóstico de urticaria crônica espontânea (UCE) e outras doenças atópicas relacionadas como rinite, asma e dermatite atópica que não estejam utilizando corticoesteroides orais e tópicos assim como antihistamínicos até uma semana antecedendo a realização dos testes e haverá um grupo de 35 pacientes (Grupo 4) que serão estudados que possuem diagnóstico de UCE que foram tratados / tratamento prévio com Omalizumabe (importante ressaltar que a droga não será administrada pelos pesquisadores. Serão avaliados pacientes já em tratamento com a droga).

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do trabalho os pacientes com idade menor que 12 anos de idade .Além disso pacientes gestantes ou que apresentem contra indicação absoluta/relativa a realização de TCHI ou a coleta de exames laboratoriais e os pacientes que não

Endereço: Alameda Salvaterra, n° 200, Bloco B, sala 305, 3° andar
Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

assinarem o TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a presença de marcadores clínicos e laboratoriais de rotina da inflamação tipo 2 nos pacientes portadores de urticária crônica espontânea através da presença de sensibilização a aeroalergenos (APD) demonstrada pelo Teste Cutâneo de Hiperssensibilidade Imediata (TCHI) e dosagem de IgE específica e através da dosagem de citocinas perfil th2 e IgE total nos pacientes com UCE.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a incidência de doenças atópicas em pacientes com UCE- Introduzir novas perspectivas de tratamento para pacientes portadores de UCE através da definição de um novo fenótipo da doença (relacionada a inflamação tipo 2) no qual a imunoterapia alergeno específica teria papel fundamental no tratamento.-Avaliar associação do D-dímero na etiopatogenia e prognóstico de resposta dos pacientes com UCE tratados previamente com Omalizumabe.-Avaliar perfil de citocinas T2 nos pacientes portadores de UCE tratados previamente com Omalizumabe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Para desenvolvimento da pesquisa serão necessários além da anamnese e exame físico detalhado de cada paciente a realização de teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou prick test e coleta de exames de sangue.O prick test é considerado um teste muito seguro e de fácil execução e tem boa reprodutibilidade sendo considerado o melhor para uso na prática clínica da alergia e todos os testes serão realizados por médico

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 36.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

treinados que acompanharão o paciente durante todas as suas etapas. É o teste mais utilizado na prática clínica diária do médico especialista em alergia e imunologia e esta técnica sofreu apenas pequenas modificações ao longo dos anos desde sua introdução por Lewis em 1924. Na realidade , o que ocorreu nos últimos 60 anos foi a melhoria na qualidade dos extratos alergênicos . O teste é o mais seguro e de fácil execução , tem boa reprodutibilidade e é considerado o melhor na prática clínica diária da alergia. Este procedimento é indicado para diagnosticar alergias resultantes de reação de hipersensibilidade do tipo I da classificação de Gell e Coombs. Para sua realização é aplicada uma gota de cada extrato alergênico além de solução salina glicerinada (controle negativo) e histamina (controle positivo) na pele em região volar do antebraço, após limpeza com álcool 70%, observando-se um intervalo mínimo de 2 cm entre eles. A pele é então perfurada através da gota com uma lanceta ou puntor, fazendo-se pressão suficiente para que a ponta penetre na pele, sem sangramento. Após este procedimento, aguardar-se o tempo necessário para a leitura que se faz entre 15 e 20 minutos após a aplicação do teste. São considerados positivos os testes cujas pápulas apresentem diâmetro 3 mm, após desconto do diâmetro do controle negativo, quando este ocorrer. As pápulas obtidas são delimitadas com uma caneta de ponta fina e os resultados em milímetros são aferidos de acordo com a média dos diâmetros ortogonais da pápula (conforme a equação: $D1+D2/2$, em que D1 é o maior diâmetro da pápula obtida e D2 é o diâmetro perpendicular

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

medido a partir da metade de D1). Sua realização pode gerar leve desconforto e ardência no local de sua realização (geralmente face volar de antebraço). Anafilaxia é rara e visando garantir a segurança do paciente , após realização do teste todos os pacientes serão observados por um período de 30 minutos em ambiente hospitalar e preparado para intercorrências e tratamento de eventuais reações , embora muito pouco prováveis.

Os exames laboratoriais serão colhidos por técnico de laboratório capacitado seguindo-se todos os protocolos de biosegurança necessário, com uso de EPI's e assepsia e antisepsia adequadas em ambiente limpo, seguro e calmo . Pode haver desconforto durante a coleta e para ameniza-lo o paciente estará acomodado em cadeira com suporte para coleta, em ambiente tranquilo e seguro. Há risco de flebite e equimoses/ hematomas em relação a coleta de sangue periférico que são eventos sem gravidade e para os quais todos os procedimentos tanto relacionados a biosegurança quanto a realização por profissionais capacitados e treinados trarão ainda mais segurança amenizando riscos . Todos os procedimentos tanto de coleta de exames laboratoriais quanto de realização de teste alérgico será acompanhado por profissional de saúde e ocorrerá em ambiente hospitalar trazendo muita segurança na sua realização.

Benefícios:

A partir de um maior conhecimento a respeito da fisiopatogenia da doença e da contribuição da inflamação tipo 2 na UCE, há perspectiva de estabelecimento de um fenótipo específico e de um tratamento mais efetivo, tornando o controle ambiental, a fim de evitar a exposição aos APD, e

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
 Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

imunoterapia alérgeno específica novas perspectivas de tratamento para um subgrupo de pacientes com UCE. A comprovação da hipótese de que a inflamação tipo 2 possa ter um papel na fisiopatogenia da UCE pode contribuir para a pesquisa e, fundamentalmente, na prática clínica na área médica, em especial, nos aspectos imunológicos e inflamatórios em saúde tornando possível aplicação de terapias mais específicas e efetivas no controle da doença

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante uma vez que a partir de um maior conhecimento a respeito da fisiopatogenia da doença e da contribuição da inflamação tipo 2 na UCE, há perspectiva de estabelecimento de um fenótipo específico e de um tratamento mais efetivo, tornando o controle ambiental, a fim de evitar a exposição aos APD, e imunoterapia alérgeno específica novas perspectivas de tratamento para um subgrupo de pacientes com UCE. Os riscos são baixos uma vez que não haverá introdução de metodologia nova. Os diagnósticos serão clínicos através de entrevista convencional e os procedimentos de testes diagnósticos e coleta de material já são rotineiros na prática diária. Prick teste e coleta de sangue para exames laboratoriais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Informações básicas do projeto. Adequada.
2. Folha de rosto. Preenchida, datada, assinada, carimbada.
3. Declaração de concordância e infraestrutura. Apresentadas da Suprema e do HMTJ, assinada e carimbada.
4. TCLE. Apresentado. Adequado.

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 36.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

Recomendações:

Recomendamos anexar o termo de assentimento, uma vez que dentre os critérios há indivíduos acima de 12 anos

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador anexou o projeto de assentimento, cumprindo o pré requisito documental exigido. O projeto foi considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1792961.pdf	16/11/2021 13:00:10		Aceito
Outros	TermodeAssentimento.docx	16/11/2021 12:57:57	Fernando Monteiro Aarestrup	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/10/2021 22:44:45	Fernando Monteiro Aarestrup	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	plataforma_brasil.docx	06/10/2021 22:43:37	Fernando Monteiro Aarestrup	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinfraestrutura.pdf	06/10/2021 22:40:05	Fernando Monteiro Aarestrup	Aceito
Declaração de concordância	declaracaoconcordancia.pdf	06/10/2021 22:39:30	Fernando Monteiro Aarestrup	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	15/08/2021 17:25:52	Fernando Monteiro Aarestrup	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.154.195

JUIZ DE FORA, 08 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Soraida Sozzi Miguel
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra CEP: 38.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 Fax: (32)2101-5043 E-mail: cep@suprema.edu.br

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: **“Avaliação da presença de inflamação tipo 2 na etiopatogenia da Urticária Crônica Espontânea através da dosagem de marcadores laboratoriais e análise de parâmetros clínicos”**

Pesquisadores responsáveis: Fernando Monteiro Aarestrup, Thais Abranches Bueno Sabino Bertges e Natália Venturelli Monteiro de Souza.

Nesta pesquisa pretendemos avaliar, nos pacientes com Urticária Crônica Espontânea, como é o seu caso, o resultado de exames clínicos e laboratoriais para descobrir se existe uma associação da sua urticária com outras doenças alérgicas como asma, rinite ou dermatite atópica e com a presença de um tipo específico de alergia (inflamação tipo 2). Isso será possível através da realização de um teste alérgico na pele e pela coleta de exames de sangue que mostrarão essa associação a partir de seus resultados. O teste alérgico na pele é realizado pela aplicação de pequenas gotas contendo substâncias que podem estar causando sua alergia (alérgenos) com a pele onde serão feitas punturas (picadas) de forma superficial sem que ocorra sangramento e após cerca de 20 minutos iremos verificar se houve reação nos locais de aplicação (sugimento de pequenas placas altas e vermelhas) e para o exame de sangue será colhida uma amostra de sangue no seu braço, procedimento comum para coleta de exames de sangue, para análise no laboratório e você não pagará por nenhum desses exames. Esses procedimentos poderão trazer algum desconforto para você, mas tudo é bem suportável. Você poderá sentir ardência leve e coceira na pele ao realizar o teste cutâneo e desconforto durante a coleta simples de exame de sangue mas em todos os momentos os médicos estarão o acompanhando e você que ainda será examinado e coletadas algumas informações sobre sua história médica e familiar que irão ajudar na nossa pesquisa.

Sua participação na pesquisa terá o benefício de proporcionar a você a realização do teste alérgico na pele (*prick test*) com todo material sem custos além da realização de exames laboratoriais (de sangue) específicos que vão ajudar no diagnóstico específico da sua urticária. Ao término da pesquisa você saberá se você tem alguma outra doença associada a sua urticária e se beneficiará de novas possibilidades de tratamento além de ter acompanhamento médico durante toda a sua participação. Todo e qualquer estudo, como o que estamos realizando, pode acarretar riscos a você ou causar algum desconforto e a participação na pesquisa demandará de parte do seu tempo para comparecer as consultas e realizar os testes e exames, contudo os procedimentos a serem realizados são seguros e feitos por médicos treinados. O teste alérgico da pele raramente causa alergia grave como anafilaxia (0,02%) e o fato de ser realizado dentro do Hospital e por médico treinado minimiza ainda mais esse risco. Para minimizar qualquer desconforto os pesquisadores explicarão a você todas as etapas do estudo e você só será incluído(a) se entender os critérios de inclusão e concordar com eles. Se você tiver dúvidas em qualquer etapa do estudo você poderá perguntar para os pesquisadores que responderão as suas questões da melhor forma possível. Ainda neste sentido, será realizada antes de qualquer intervenção uma série de perguntas para que suas condições gerais de saúde sejam avaliadas e caso você tenha algum problema relacionado ao estudo, os pesquisadores buscarão alternativas para minimizar qualquer eventual desconforto. A fim de evitar que ocorram quaisquer danos, você terá o contato telefônico dos pesquisadores para ligar caso precise. Caso você tenha algum problema de saúde geral em função das intervenções feitas durante o estudo, você será encaminhado ao Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora-MG, para que receba atendimento apropriado. Caso haja algum dano à sua pessoa você terá direito a reparação e também direito à indenização se o problema estiver relacionado às nossas intervenções.

Para participar deste estudo o Sr.(a) não terá nenhum custo, mas caso ocorra alguma intercorrência desagradável como resultado direto da sua participação, a necessária assistência profissional será providenciada; e não receberá qualquer vantagem financeira. O Sr.(a) receberá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para se recusar a participar e sua recusa não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelos pesquisadores que tratarão da sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr.(a) não será identificado em nenhuma fase da pesquisa e nem em publicação que possa resultar dela. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com os pesquisadores responsáveis por um período de cinco

anos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelos pesquisadores e a outra será fornecida ao senhor(a). Para qualquer outra informação o(a) Sr.(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores por telefone ou por email. Telefones e endereços para contato: Dr. Fernando Monteiro Aarestrup – tel.: (32) 3241 3731; Avenida Presidente Itamar Franco, 4001/515 Leste – Juiz de Fora/MG; Dra. Thais Abranches Bueno Sabino Bertges – tel.: (32) 98886- 6096, e; Dra. Natália Venturelli Monteiro de Souza – tel.: (32) 9-9988-60-53; (32) 3213-2611; Rua Santo Antônio nº. 1500 sala 901 Centro – Juiz de Fora/MG.

Os pesquisadores declaram que a pesquisa segue a Resolução nº. 466/2012 e a Norma Operacional nº. 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Em caso de dúvida de caráter ético, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA. Endereço: Alameda Salvaterra, nº. 200, Bairro Salvaterra, CEP 36.033-003 – Juiz de Fora MG. Horário de funcionamento: 7:00 às 16:00 horas de segunda a sexta-feira; telefone: (32) 2101-5015.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 2021.

CONSENTIMENTO

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa **“Avaliação da presença de inflamação tipo 2 na etiopatogenia da Urticária Crônica Espontânea através da dosagem de marcadores laboratoriais e análise de parâmetros clínicos”** de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações sobre a pesquisa e me retirar da mesma sem prejuízo ou penalidade. Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura da pesquisadora responsável

Assinatura da pesquisadora responsável

Juiz de Fora, ____ de _____ de 2021

TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

Obrigada pelo seu interesse em participar do estudo

"Avaliação da presença de inflamação tipo 2 na etiopatogenia da Urticária Crônica Espontânea através da dosagem de marcadores laboratoriais e análise de parâmetros clínicos"

Pesquisador responsável: Fernando Monteiro Aarestrup

Pesquisador (es) assistente (s): Fernando Monteiro Aarestrup, Thais Abranches Bueno Sabino Bertges, Natália Venturelli Monteiro de Souza e Flávio Rodrigues Ximenes

Você está sendo convidado a participar da pesquisa "Avaliação da presença de inflamação tipo 2 na etiopatogenia da Urticária Crônica Espontânea através da dosagem de marcadores laboratoriais e análise de parâmetros clínicos".

Seus pais permitiram que você participe!

Estamos realizando esta pesquisa pois queremos saber mais sobre pretendemos avaliar, em pacientes com Urticária Crônica Espontânea, como é o seu caso, através do resultado de exames se existe uma associação da sua urticária com outras doenças alérgicas como asma, rinite ou dermatite atópica e se existe um tipo de reação alérgica específica.

As crianças que irão participar dessa pesquisa têm **de 12 a 15** anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no Centro de Diagnóstico de Tratamento de Urticária, que compõe a rede mundial Urticaria Centers of Reference and Excellence (Ucare) do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora-MG, onde será feito um teste alergia na pele e coleta de exames de sangue. Esses procedimentos poderão trazer algum desconforto para você, mas tudo é bem suportável. Serão solicitados exames de sangue e teste alérgico mas você não pagará esses exames. Vamos te examinar e coletar algumas informações sobre sua história médica e da sua família para ajuar nos dados da nossa pesquisa.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos com outras pessoas sobre isso, nem daremos a estranhos as informações que você nos fornecer.

Quando terminarmos a pesquisa os resultados serão publicados, mas sem identificar os menores que participaram do estudo assim como você.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar ou perguntar aos pesquisadores responsáveis (Dr. Fernando Monteiro Aarestrup, Dra Thais Abranches Bueno Sabino Bertges, Dra Natália Venturelli Monteiro de Souza ou ao Dr. Flávio Rodrigues Ximenes).

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO

Eu _____ aceito participar da pesquisa "Avaliação da presença de inflamação tipo 2 na etiopatogenia da Urticária Crônica Espontânea através da dosagem de marcadores laboratoriais e análise de parâmetros clínicos", que tem o(s) objetivo(s) avaliar, em pacientes com Urticária Crônica Espontânea, como é o meu caso, o resultado de exames clínicos e laboratoriais para descobrir se existe uma associação da sua urticária com asma, rinite ou dermatite atópica.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir que ninguém vai ficar bravo comigo.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Meu nome é _____

e o responsável por mim se chama _____

Assinatura da criança

Assinatura do pesquisador responsável

Juiz de Fora, _____, de _____ de _____.

Telefones e endereços para contato:

Pesquisadores envolvidos (endereço e telefones de contato)

Dr. Fernando Monteiro Aarestrup tel (32) 3241 3731 Avenida Presidente Itamar Franco , 4001/515 Leste – Juiz de Fora/MG , Dra Thais Abranches Bueno Sabino Bertges tel (32) 98886- 6096 Endereço : , Dra Natália Venturelli Monteiro de Souza (nventurellims@gmail.com) tel (32) 9-9988-60-53 (32) 3213-26-11Endereço : Rua Santo Antônio n 1500 sala 901 Centro – Juiz de Fora/MG e Dr Flávio Rodrigues Ximenes tel (35) 9-9216-0504 Endereço: Rua Dom Silverio, 62 –Centro – Campo Belo /MG

Em caso de dúvida de caráter ético, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -

SUPREMA

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200 bairro Salvaterra, CEP 36.033-003 – Juiz de Fora - MG

Horário de funcionamento: 7h00 às 16h00 horas de segunda a sexta

Telefone: (32) 21015015

APÊNDICE B – Escala UAS7

UAS7 – formulário individual

Preencha o formulário UAS7 marcando com um X a quantidade de urticais e intensidade da coceira em cada dia.²

Ao final de 7 dias consecutivos, entregue o formulário preenchido para avaliação do seu médico.²

UAS 1,2	URTICAS				COCEIRA				URTICAS	COCEIRA
Data	Nenhuma (zero)	Leve (1) Até 20 urticais/dia	Moderada (2) Entre 20-50 urticais/dia	Grave (3) +50 urticais/dia	Nenhuma (zero)	Leve (1) Não incomoda	Moderada (2) Não interfere	Grave (3) Interfere	Pontuação Total	Pontuação Total
	UAS7 (soma) =									

Material elaborado com colaboração da Dra. Rosana Câmara Agondi (CRM: 59444) e Dr. Serafim Fidalgo (CRF-SP: 81000)

UAS7 – formulário individual

A escala UAS 7 avalia os sintomas-chave da Urticária Crônica.^{1,2} Avaliação da gravidade dos sintomas dos pacientes durante os últimos 7 dias.² O sistema de pontuação é simples, validado e proposto nos guidelines de tratamento da EAACI, da GA2LEN, do EDF e da WAO.¹

A pontuação de UAS pode variar de 0 a 6 por dia e a avaliação deve ser feita no mesmo horário por 7 dias seguidos:²

Avaliação das urticais:

PONTUAÇÃO= 0 (ZERO)
Nenhuma urticais

PONTUAÇÃO= 1
Até 20 urticais/dia

PONTUAÇÃO= 2
20-50 urticais/dia

PONTUAÇÃO= 3
+50 urticais/dia

Avaliação da coceira:

PONTUAÇÃO= 0 (ZERO)
Nenhuma coceira

PONTUAÇÃO= 1
Leve. Não incomoda.

PONTUAÇÃO= 2
Moderada. Incomoda mas não interfere nas atividades.

PONTUAÇÃO= 3
Intensa. Interfere nas atividades.

- O UAS7 além de avaliar a gravidade, também avalia o controle dos sintomas da Urticária Crônica.²
- O UAS7 deve ser preenchido durante 7 dias consecutivos.^{1,2} Ao final some a pontuação dos 7 dias e compartilhe esse formulário com seu médico para avaliação da urticária.^{1,2}

Referências: 1. Zuberbier T et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy. 2009 Oct;64(10):1417-26. 2. Mathias SD et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Jan;108(1):20-4.