

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

Natalia Venturelli Monteiro de Souza

**Positividade aos ácaros da poeira domiciliar como marcador de inflamação T2 em
pacientes com urticária crônica espontânea**

Juiz de Fora

2024

Natalia Venturelli Monteiro de Souza

**Positividade aos ácaros da poeira domiciliar como marcador de inflamação T2 em
pacientes com urticária crônica espontânea**

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Juiz de Fora

2024

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

Venturelli Monteiro de Souza, Natalia.

Positividade aos ácaros da poeira domiciliar como marcador de inflamação T2 em pacientes com urticária crônica espontânea / Natalia Venturelli Monteiro de Souza. -- 2024.

71 p. : il.

Orientador: Fernando Monteiro Aarestrup

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2024.

1. Pesquisa em Imunopatologia e Imunologia Clínica. 2. Alergia a ácaros. 3. inflamação tipo 2. I. Monteiro Aarestrup, Fernando, orient. II. Título.

Natalia Venturelli Monteiro de Souza

Positividade aos ácaros da poeira domiciliar como marcador de inflamação T2 em pacientes com urticária crônica espontânea

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 26 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Klaus Ruback Bertges

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 05/06/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Klaus Ruback Bertges, Usuário Externo**, em 03/07/2025, às 00:50, 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 10/10/2025, às 11:44, 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 **FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP, Usuário Externo**, em 11/11/2025, às 14:41, 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 **2438909** e o código CRC **90566043**.

Ao meu grande amor Felipe, por caminhar ao meu lado e por sempre acreditar no meu potencial e vibrar com minhas realizações!

Ao meu filho Felipe Bento, que veio ao mundo durante a realização desse Mestrado. Minha mais surpreendente realização! Minha fonte inesgotável de amor e felicidade! Depois de você tudo tem mais sentido!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força e amparo que em todos os momentos da minha vida me conduziram para realização dos meus sonhos.

Aos meus pais Wander e Vânia, por todos os ensinamentos, por terem sempre me ensinado o valor dos estudos e, especialmente, à minha mãe, que plantou desde criança em meu coração, o sonho de ser professora; por me estimularem e apoiarem, muitas vezes, além de suas possibilidades, para que eu alcançasse meus objetivos.

À minha sogra Eliana, pelo apoio e carinho, e principalmente por me ajudar nos cuidados com meu filho para que eu pudesse dedicar aos estudos.

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.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da UFJF, que não mediram esforços para o ensinar, colocando suas experiências e conhecimentos a disposição para minha melhor formação.

Ao meu orientador, professor Doutor Fernando Monteiro Aarestrup, a quem devo grande parte da minha formação e a quem tenho profunda admiração e gratidão por ter me apresentado o incrível mundo da Alergia e da Imunologia que trouxe para minha vida profissional e também pessoal um novo sentido, pela paciência, compreensão e orientação sábia e segura nesta pesquisa. Sem sua expertise e orientação nada teria sido possível.

À querida Thais, amizade conquistada juntamente com o Mestrado, pelo apoio irrestrito e ensinamentos. Caminhar ao seu lado tornou os momentos desafiadores mais leves.

Aos professores Doutores Fernando Monteiro Aarestrup, Beatriz Julião Vieira Aarestrup e Klaus Ruback Bertges que compõem a banca pública de defesa desta Dissertação, pela honra de tê-los avaliando meu trabalho, 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.

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

Aos chefes dos serviços nos quais atuo Bruno e Patrícia Beloti, pelo apoio e compreensão essenciais para que eu pudesse concluir essa jornada.

Aos amigos, que torceram e incentivaram com palavras de carinho e apoio!

A todos, minha eterna gratidão...

“Não somos o que devemos ser, não somos o que queremos ser, não somos o que seremos. Mas graças a Deus, não somos mais o que éramos” (Martin Luther King Jr, 1964 – Whitman, 2013).

RESUMO

A urticária crônica espontânea (UCE) é uma doença heterogênea caracterizada pelo surgimento de placas na pele e/ou angioedema por seis semanas ou mais na qual não há presença de fator desencadeante conhecido, que seja responsável pelos sintomas. Sua fisiopatogenia não está completamente estabelecida, porém estudos recentes apontam para aumento da incidência de doenças atópicas como rinite alérgica (RA) e asma nesses pacientes. Estudos demonstram que 25-58% dos pacientes com UCE apresentam positividade no *skin prick test* (SPT) e/ou elevação da IgE específica contra os ácaros da poeira doméstica (APD), o que sugere uma associação entre sensibilização aos aeroalérgenos presentes nos APD em um subgrupo de pacientes com UCE, indicando uma possível relação da inflamação tipo 2 (T2) na patogênese da UCE. Assim, este estudo investigou a associação entre inflamação T2 e UCE através sensibilização do SPT para os três principais APD no Brasil: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF) e *Blomia tropicalis* (BT), bem como a presença de atopias nesse grupo de pacientes. Trata-se de um estudo transversal, observacional e quantitativo, em que foram selecionados, no período de janeiro de 2022 a dezembro de 2023, 127 pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 12 anos, diagnosticados com UCE no Centro de Diagnóstico e Tratamento de Urticária (Ucare) do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ) em Juiz de Fora-MG. Todos os pacientes selecionados foram submetidos à realização do SPT com extratos padronizado de cada um dos três principais APD (DP, DF e BT). Um controle negativo de solução salina e controle positivo (histamina) foram usados no SPT. Reações foram consideradas positivas cujas pápulas apresentaram diâmetro > 3 mm, após desconto do diâmetro do controle negativo, quando este ocorreu. As análises estatísticas incluíram o teste Qui-Quadrado de *Pearson* ou teste exato de *Fischer*, coeficiente de correlação de *Spearman* e o teste *Z-Score*, todos com nível de significância de $p \leq 0,05$. Nos pacientes com UCE, o SPT foi positivo em 41,7% dos pacientes, com predominância para o sexo feminino (57,0%); o SPT demonstrou reatividade prevalente para DP em 41,7% dos pacientes, seguido de DF com 37,0% dos casos; 3,1% pacientes apresentaram SPT positivo para um ácaro, 13,4% para dois, e para os três ácaros, houve positividade em 25,2% casos da amostra em estudo. De toda a amostra, 41,7% tinham atopias, com alta prevalência para RA, representando 37,0% dos pacientes com UCE. Dentre os casos de atopias, o sexo feminino manteve-se predominante com 75,5%. Nos 53 pacientes que apresentaram atopias, a RA na correlação de *Spearman* demonstrou 90,9% de positividade do SPT frente aos casos negativos (85,0%), sem diferença significativa ($p =$

0,406). O estudo encontrou acentuada positividade do SPT aos APD nos pacientes com UCE. Uma boa parcela (41,7%) desses pacientes apresentou presença de atopias, sendo a RA a mais prevalente. Esta sensibilização sugere que a história clínica de atopia e a sensibilização aos APD podem ser um biomarcador que demonstra a associação entre o desenvolvimento de inflamação T2 e UCE.

Palavras-chave: Urticária Espontânea Crônica. Alérgenos. Ácaros da Poeira Doméstica. Hipersensibilidade mediada por IgE. Testes Cutâneos.

ABSTRACT

Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) is a heterogeneous condition characterized by the appearance of skin plaques and/or angioedema for six weeks or more, with no known triggering factor responsible for the symptoms. Its pathophysiology is not fully established; however, recent studies point to an increased incidence of atopic diseases such as allergic rhinitis (AR) and asthma in these patients. Studies show that 25-58% of patients with CSU test positive in the skin prick test (SPT) and/or elevated specific IgE against house dust mites (HDM). This suggests an association between sensitization to aeroallergens present in HDM in a subgroup of CSU patients. It indicates a possible role of type 2 (T2) inflammation in the pathogenesis of CSU. Thus, this study investigated the association between T2 inflammation and CSU through SPT sensitization for the three main HDM in Brazil: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF) and *Blomia tropicalis* (BT), as well as the presence of atopy in this group of patients. This is a cross-sectional, observational and quantitative study, in which 127 patients of both sexes, aged ≥ 12 years, diagnosed with CSU at the Urticaria Diagnosis and Treatment Center (Ucare) of the Therezinha de Jesus Hospital and Maternity (HMTJ) in Juiz de Fora-MG were selected from January 2022 to December 2023. All selected patients underwent SPT with standardized extracts of each of the three main HDM (DP, DF and BT). A negative control of saline solution and positive control (histamine) were used in the SPT. Reactions were considered positive when the papules had a diameter > 3 mm, after discounting the diameter of the negative control, when this occurred. Statistical analyses included Pearson's Chi-Square test or Fisher's exact test, Spearman's correlation coefficient and the Z-Score test, all with a significance level of $p \leq 0.05$. In patients with CSU, SPT was positive in 41.7% of the patients, with a predominance in females (57.0%); SPT demonstrated prevalent reactivity to DP in 41.7% of the patients, followed by DF in 37.0% of the cases. SPT was positive for one mite in 3.1% patients, for two mites in 13.4%, and for all three mites in 25.2% of the study sample. In the entire sample, 41.7% had atopy, with a high prevalence of AR, representing 37.0% of patients with CSU. Among the atopy cases, females remained predominant with 75.5%. In the 53 patients with atopy, AR in Spearman's correlation demonstrated 90.9% positivity of SPT compared to negative cases (85.0%), with no significant difference ($p = 0.406$). The study found a significant positivity of the SPT to HDM in patients with CSU. A considerable portion of these patients also presented with atopic conditions (41.7%), with AR being the most prevalent. This sensitization suggests that the clinical history of atopy and sensitization to

HDM may serve as a biomarker indicating the association between the development of T2 inflammation and CSU.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria. Allergens. House Dust Mites. IgE - mediated hypersensitivity. Skin Tests.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Prevalência global de UC.....	19
Figura 2	- Mecanismo dos aeroalérgenos da UC.....	21
Figura 3	- Mecanismo da inflamação T2.....	25
Figura 4	- Principais vias etiopatogênicas da UCE com alvos terapêuticos.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APD	Ácaros da poeira doméstica
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
BT	<i>Blomia tropicalis</i>
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetro
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DA	Dermatite atópica
DF	<i>Dermatophagoides farinae</i>
DP	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Fc	Fração cristalina
FcεR1α	Receptor de alta afinidade para IgE
GINA	<i>Global Initiative for Asthma Strategy</i>
HTMJ	Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IPI ASAC	<i>International Pharmaceutical Immunology ASAC</i>
ISS	<i>Weely itch severity socore</i> (pontuação semanal de gravidade da coceira)
ITA	Imunoterapia alérgeno específica
mg	Miligrama
mm	Milímetro
nº.	Número
NTK	Células T natural killer (NKT)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAF	Fator ativador de plaquetas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RA	Rinite alérgica
SPT	<i>Skin Prick Test</i> (teste cutâneo de puntura)
SUPREMA	Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
T2	Tipo 2

TALE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCHI	Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSLP	Linfopoietina estromal tímica
UC	Urticária crônica
Ucare	<i>Urticaria Centers of Reference and Excellence</i>
UCE	Urticária crônica espontânea
UCI	Urticária crônica induzida

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
ε	Epsilon
α	Alfa
\times	<i>Versus</i>
=	Igual
<	Menor
\geq	Maior ou igual
+	Mais
®	Marca registrada
\leq	Menor ou igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	AEROALÉRGENOS NA UCE: O PAPEL DOS ÁCAROS DA POEIRA DOMICILAR	19
2.2	FISIOPATOLOGIA DA UCE – INFLAMAÇÃO T2 E UCE	23
2.3	RELEVÂNCIA CLÍNICA DOS AEROALÉRGENOS NA UCE: ATOPIA E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS	26
3	OBJETIVOS.....	33
3.1	OBJETIVO GERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4	MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	34
4.2	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	34
4.3	AMOSTRA E MÉTODOS	34
4.4	COLETA DE DADOS.....	35
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO (artigo)	37
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	53
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	63
	APÊNDICE B – Banco de Dados.....	69

1 INTRODUÇÃO

A urticária é uma doença comum que se manifesta na pele e é caracterizada pelo desenvolvimento de pápulas (urticária), angioedema ou ambos. É classificada com base em sua duração, como aguda ou crônica, e através do papel dos gatilhos definidos, como induzida ou espontânea. A urticária crônica (UC) é definida como a ocorrência de pápulas, angioedema ou ambos por um período de mais de seis semanas (Zuberbier et al., 2022).

A urticária crônica espontânea (UCE) é definida pela ocorrência de urticaria e/ou angioedema por um período de mais de seis semanas, na qual não há presença de fator desencadeante conhecido, que seja responsável pelos sintomas que podem recorrer após meses ou anos de remissão completa (Zuberbier et al., 2022).

A UCE engloba um grupo heterogêneo de doenças, na qual o mastócito é a principal célula envolvida, e, através da liberação de seus mediadores químicos vasoativos, como a histamina e outros como o fator ativador de plaquetas (PAF) e citocinas, que são liberadas pelos mastócitos ativados da pele, resulta em ativação do nervo sensorial, vasodilatação e extravasamento de plasma, bem como recrutamento de células para as lesões gerando o surgimento das placas de urticária, que podem, em alguns casos, ser acompanhada de angioedema (Maurer et al., 2011).

É uma doença comum em todo mundo e compromete indivíduos de todas as idades, sendo mais prevalente em jovens e mulheres de meia idade (Gonçalo et al., 2021). Sua prevalência na população em geral varia de 0,5 a 1% (Maurer et al., 2017), tendo sido considerada de 0,7% em meta-análise de Fricke et al. (2020), e vem aumentando cerca de duas a dez vezes na última década (Gonçalo et al., 2021). Em 2017, a prevalência global de urticária foi de 86 milhões de pessoas; aproximadamente 1,1% da população global, com uma incidência anual de 160 milhões de novos casos, sendo mais comum no sexo feminino (2:1) (Peck et al., 2021). Estudos (Gonçalo et al., 2021; Maurer et al., 2017; Song et al., 2013) mostram que na UC, e especialmente na UCE, é mais comum no sexo feminino (até 80%).

As manifestações da UCE têm forte impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, incluindo comprometimento do sono, diminuição do bem-estar físico e emocional e baixo desempenho na escola e no trabalho (Gonçalo et al., 2021; Maurer et al., 2020). Comorbidades, como ansiedade e depressão, que estão presentes em mais de 30% dos pacientes com UCE, agravam o comprometimento da QVRS. O prurido grave e a imprevisível ocorrência de pápulas e angioedema são responsáveis por distúrbios do sono, disfunção sexual, limitações na vida diária, no trabalho e nas atividades esportivas,

interferindo na vida familiar, na sociedade e no desempenho dos pacientes na escola e no trabalho (6% de absenteísmo e 25% de presenteísmo) (Gonçalo et al., 2021). Em 1997, O'Donnell e seus colaboradores revelaram que os escores de saúde de pacientes com UCE eram comparáveis aos relatados em pacientes com doença arterial coronariana, mostrando o grande impacto da UCE na sociedade.

A fisiopatogenia da UCE ainda não está completamente elucidada. E em aproximadamente 50% dos pacientes, sua etiologia permanece amplamente desconhecida (Borzova; Grattan, 2013). Os sinais gerados pela ativação mastocitária ainda não são completamente definidos e parecem ser heterogêneos e diversos (Church et al. 2018).

Na última década houve importante avanço em relação ao estudo dos mecanismos de ativação dos mastócitos, e é crescente o número de evidências associadas aos diferentes sistemas biológicos tais como autoimunidade, inflamação, coagulação e mecanismo autoalérgico que estão envolvidos no mecanismo que leva à desgranulação de mastócitos e basófilos levando a formação da urticária (Cugno et al., 2010). O mecanismo autoimune já está bem estabelecido e baseia-se na associação com a autoimunidade tireoidiana na presença de anticorpos da imunoglobulina G (IgG) anti-IgE e/ou contra os receptores de alta afinidade para IgE (FcεR1α) (Asero et al., 2007). Acredita-se que cerca de 30-50% dos pacientes com UCE tenham causa autoimune (Cugno et al., 2010).

Mais recentemente, estudos têm demonstrado que entre 25 a 58% dos pacientes com UC há positividade para testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI), comumente chamado de *Skin Prick Test* (SPT) e/ou elevação da IgE específica contra os ácaros da poeira doméstica (APD), o que sugere uma possível associação entre sensibilização aos aeroalérgenos presentes nos APD em um subgrupo de pacientes com UC (Esmailzadeh et al., 2022; Lote et al., 2022; Wong; Keith, 2020). Entretanto, a prevalência da sensibilização aos APD apresenta uma grande variação em diferentes estudos em vários países, não havendo homogeneidade em relação aos dados apresentados (Song et al., 2013).

O SPT é um procedimento clínico altamente confiável usado para detectar a presença de anticorpos IgE ou sensibilização a um alérgeno de interesse e pode fornecer evidências clínicas para um diagnóstico de uma suspeita de doença alérgica dependente de IgE (Bernstein et al., 2014). Contudo, vale ressaltar, que alguns indivíduos podem apresentar resposta positiva no SPT a determinado alérgeno sem apresentar, necessariamente, reatividade clínica a este alérgeno (Patel; Saltoun, 2019).

O papel da sensibilização aos alérgenos inalatórios ainda não está bem estabelecido em relação à UCE. Os alérgenos provenientes dos APD são amplamente distribuídos em

diversos ambientes e os ácaros são capazes de colonizar camas, sofás, tapetes e qualquer material tecido (Arlian; Platts-Mills, 2001). Sabe-se que o *Dermatophagoides* spp. é o alérgeno predominante na poeira domiciliar do mundo todo, sendo o *D. pteronyssinus* e o *D. farinae* (Sarinho et al., 2000; Soares et al., 2007) juntamente com o *Blomia tropicalis* (Jorge Neto; Croce; Baggio, 1980; Rosario, 1992), os ácaros predominantemente encontrados nas residências brasileiras. Acredita-se que, possivelmente, alérgenos de APD possam induzir o surgimento de urticária através da sensibilização pela pele e de forma inalatória. Estudos anteriores e a prática clínica, têm demonstrado que pacientes com IgE específica para APD no soro, costumam apresentar também SPT positivo para esses alérgenos. A correlação entre a reatividade do SPT e a liberação de histamina pelos leucócitos já foi demonstrada *in vitro* por outros estudos (Kulthanan et al., 2008; Numata; Yamamoto; Yamura, 1980; Song et al., 2013).

Em importante revisão sistemática, Wong e Keith (2020) encontraram que a presença de resultados positivos do SPT para um ou vários aeroalérgenos em indivíduos com UCE variou de 2,3 a 67,9% em 21 estudos. A proporção de múltiplos SPT positivos para aeroalérgenos nos indivíduos do grupo UCE foi, em média, consideravelmente maior que naqueles do grupo controle ($34,2\% \times 13,6\%$; $p = 0,047$). Os indivíduos com UCE tinham 3,1 vezes mais probabilidade de ter um SPT para aeroalérgeno positivo ($p = 0,0002$) e 6,1 vezes mais probabilidade de ter um SPT positivo para APD ($p < 0,00001$) que os controles.

Embora não seja considerada uma doença atópica na UCE, a presença de atopia é frequente. Estudos mostram haver um aumento na incidência de doenças atópicas como rinite alérgica (RA), asma e dermatite atópica (DA) nos pacientes com UCE (Gandhi et al., 2016). Estudos sugerem que indivíduos com UCE são, consideravelmente, mais propensos a ter doenças alérgicas em comparação com a população em geral ou indivíduos controles sem urticária (Kim et al., 2018; Rosman et al., 2019; Shalom et al., 2017). No estudo de Wong e Keith (2020), a prevalência de história pessoal positiva de outras doenças atópicas foi identificada em sete estudos que avaliaram SPT positivo para aeroalérgenos em pacientes com UCE, com RA (20,3%) e asma (8,1%) sendo mais comuns.

Dessa forma, acredita-se que o aumento da sensibilização aos aeroalérgenos, IgE total, autoanticorpos e eosinofilia no sangue periférico nos pacientes com UCE indica uma possível importância da inflamação tipo 2 (T2) na patogênese da UCE (Wong; Keith, 2020), com estudos mostrando que pacientes com UCE estão mais suscetíveis a apresentar SPT positivo para aeroalérgenos, especialmente para os APD e doenças atópicas.

Ainda que o potencial papel da hipersensibilidade imediata na patogênese da UCE tenha sido considerado por diversos estudos, os *Guidelines* sugerem que são raras as reações IgE mediadas associadas a alimentos, drogas ou outros alérgenos que possam estar associados à UCE e não recomendam de rotina, a realização do SPT e indicam a realização apenas testes laboratoriais de rotina muito limitados, considerando que outros exames só devem ser realizados se indicados pelo histórico do paciente, e raramente, são necessários mesmo nas recomendações mais atualizadas (Zuberbier et al., 2022).

O fardo da UCE para os pacientes e para a sociedade é substancial (Kolkhir et al., 2022). O tratamento representa um importante desafio, sendo baseado em fatores como tempo de duração e frequência das crises, e não no fenótipo específico individualizado (Song et al., 2013). Embora os pacientes, geralmente, apresentem o mesmo tipo de erupção cutânea, diferem em genótipo, endótipo e fenótipo (Kolkhir et al., 2022). Portanto, a caracterização de uma sensibilização alérgica pode impactar positivamente no tratamento de um subgrupo de pacientes portadores de UCE e facilitar a prevenção, diagnóstico e manejo da urticária, particularmente, em termos de afastamento do alérgeno causador da doença (Ping et al., 2020).

A partir de um maior conhecimento a respeito da fisiopatogenia da doença e da contribuição da inflamação T2 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 (ITA) e uso de imunobiológicos com novos alvos terapêuticos úteis para um subgrupo de pacientes com UCE (Song et al., 2013).

Dessa forma, a comprovação da hipótese de que a inflamação T2 possa ter um papel na fisiopatogenia da UCE inferida através da avaliação da sensibilização alérgica pelo SPT com extratos padronizados para os três principais APD (*D. pteronyssinus* – DP, *D. farinae* – DF e *B. tropicalis* – BT) no Brasil, torna possível o delineamento de um novo fenótipo da doença, podendo contribuir para a pesquisa e, fundamentalmente, na prática clínica da área médica impactando positivamente na qualidade de vida desses pacientes.

Frente ao exposto, este estudo visa avaliar, através do SPT, a presença de inflamação T2 nos pacientes com UCE, através da sensibilização alérgica aos três principais APD (DP, DF, BT) no país, além de investigar a presença de atopias nesses pacientes.

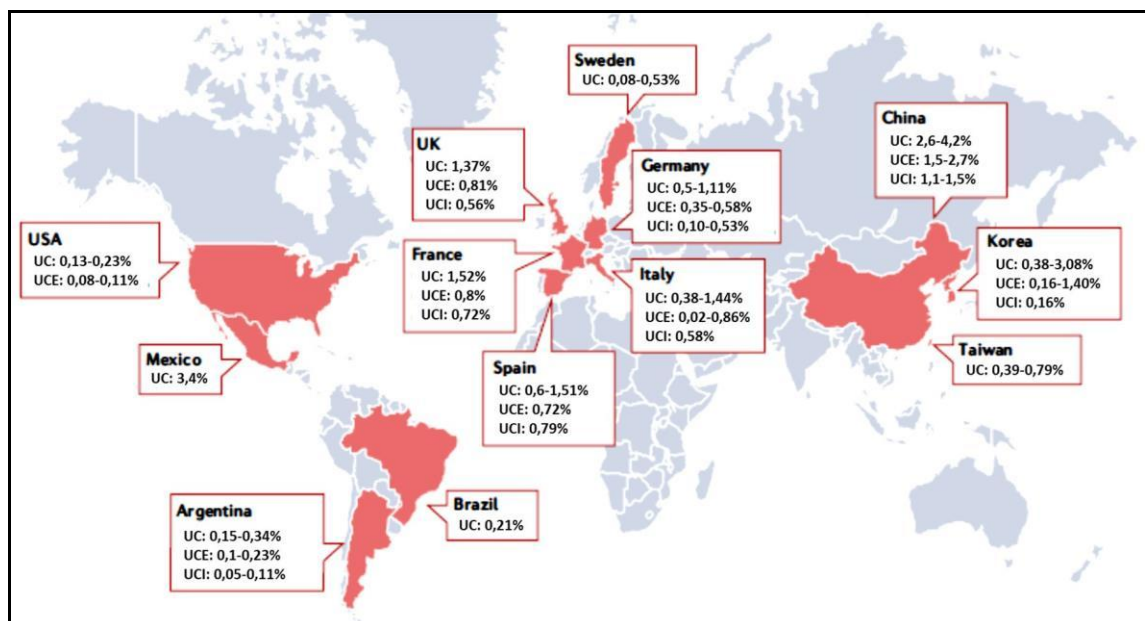
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AEROALÉRGENOS NA UCE: O PAPEL DOS ÁCAROS DA POEIRA DOMICILAR

Há algum tempo, os aeroalérgenos são associados à patogênese da asma e de outras doenças alérgicas no geral. O papel dos aeroalérgenos como gatilhos na asma e na RA são bem estabelecidos (Farrokhi et al., 2015). Embora seu papel nas doenças cutâneas como DA e UCE tenha sido considerado controverso no passado, têm se tornado emergente também na UCE, tendo sido, na última década, reconhecidos como gatilhos na DA (Chong; Chwa; Ong, 2022).

Doenças alérgicas, como a urticária são um problema de saúde global (Figura 1) que afetam a qualidade de vida dos pacientes nos aspectos relacionados ao sono, escola, trabalho e vida social (Kolkhir et al., 2022). A etiologia das doenças alérgicas é complexa e resulta de fatores genéticos e sua interação com o ambiente. A prevalência global de RA, asma e DA teve um significativo aumento nas últimas duas décadas. Assim como outras doenças alérgicas, os casos de UC estão aumentando (Chong; Chwa; Ong, 2022). A sensibilização alérgica é o maior fator de risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas (Oncham; Udomsubpayakul; Laisuan, 2018).

Figura 1 – Prevalência global de UC



Legenda: UC (urticária crônica); UCE (urticária crônica espontânea); UCI (urticária crônica induzida).

Fonte: Kolkhir et al. (2022).

Os alérgenos provenientes dos APD são amplamente distribuídos em diversos ambientes como casas, local de trabalho, hotéis e veículos de transporte. Com a ocupação ambiental natural pelo homem, os ácaros invadiram o ambiente intradomiciliar e passaram a viver em meio à poeira presente nestes, sendo nomeados, dessa forma, como “ácaros da poeira domiciliar”, habitando móveis, estofados, carpetes, cortinas, colchões, dentre outros e encontrando nesses ambientes, alimentos necessários à sua sobrevivência como restos de pele humana e/ou animais e detritos orgânicos (Arlian; Platts-Mills, 2001).

Os alérgenos provenientes dos APD são apontados como importante causa de síntese de IgE em indivíduos atópicos, afetando mais de 50% dos pacientes alérgicos (Oncham; Udomsubpayakul; Laisuan, 2018).

Sabe-se que o *Dermatophagoides* spp. é o ácaro predominante na poeira domiciliar do mundo todo, sendo a *D. pteronyssinus* e a *D. farinae*, as espécies mais comuns da poeira domiciliar nas residências brasileiras, com prevalência para a *D. pteronyssinus* em relação aos ácaros *D. farinae* (Silva; Ribeiro; Campos, 2017; Soares et al., 2007). No Brasil, apesar das diferenças climáticas entre as diversas regiões, observa-se predomínio da presença dos ácaros *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *B. tropicalis* nas moradias, sendo essas três espécies as mais importantes na indução de sensibilização alérgica em pacientes com RA e asma no país (Jorge Neto; Croce; Baggio, 1980; Sarinho et al., 2000).

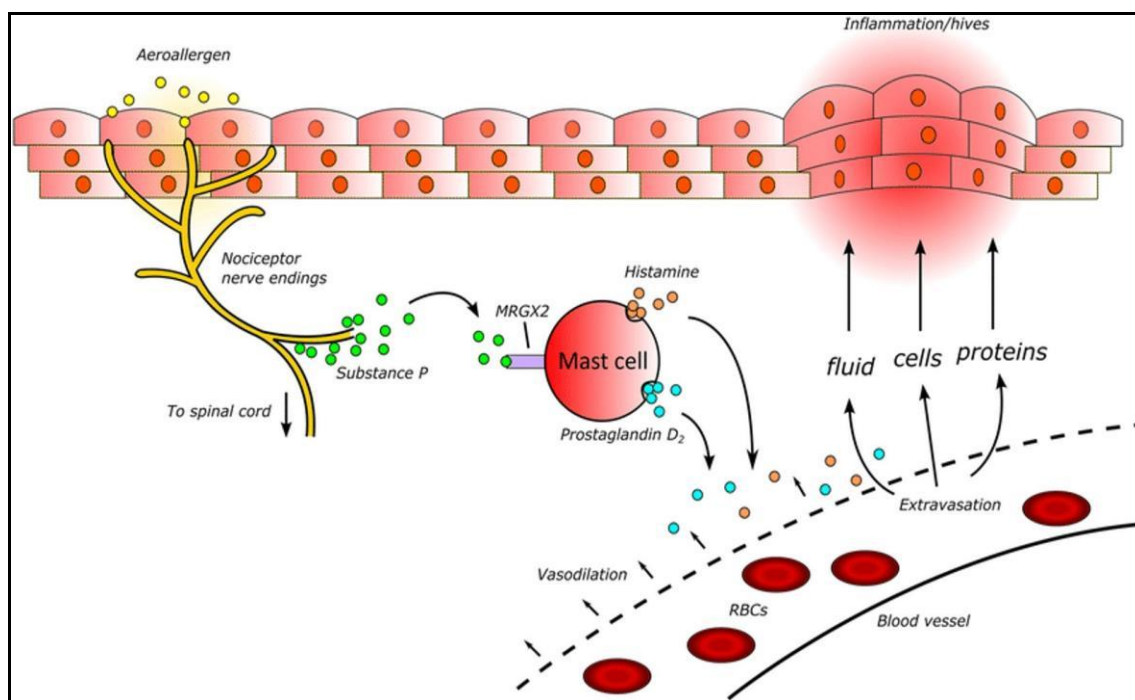
O SPT ou a dosagem de IgE específica podem ser usados para avaliar a sensibilização alérgica e determinar os pacientes sensíveis aos APD (Chong; Chwa; Ong, 2022). O SPT é um procedimento clínico altamente confiável utilizado para detectar a presença de anticorpos IgE ou sensibilização a um alérgeno de interesse e pode fornecer evidência clínica para o diagnóstico de suspeita da hipersensibilidade tipo 1 dependente de IgE (Wong; Keith, 2020), sendo um método diagnóstico em alergia conveniente, de baixo custo e os resultados podem ser disponibilizados em minutos (Bains; Dogra, 2015).

Um resultado negativo do SPT tem um excelente valor preditivo para excluir doenças mediadas por IgE. Contudo, uma reação cutânea positiva por si só, não pode ser considerada prova de alergia clinicamente relevante, devendo ser analisada em conjunto com a história clínica (Kim et al., 2002).

Aeroalérgenos podem ser gatilhos para urticária, entretanto os mecanismos estudados são limitados. Sabe-se que os aeroalérgenos podem atravessar a barreira cutânea e, diretamente, ativar neurônios a liberar substância P, resultando em degranulação mastocitária e aumento da liberação de histamina e prostaglandina (Serhan et al., 2019) (Figura 2). Estudos relacionam a sensibilização aos aeroalérgenos e a UC, e há relatos de casos sugerindo que há

utilidade na estratégia de evitar a exposição ao alérgeno nos pacientes com UC (Chong; Chwa; Ong, 2022).

Figura 2 – Mecanismo dos aeroalérgenos da UC



Fonte: Chong, Chwa e Ong (2022).

Os determinantes antigênicos do *D. pteronyssinus* exibem uma atividade enzimática proteolítica semelhante às proteases de papaína e serina. Essa característica pode causar reações irritativas na pele causando resposta alérgica (Caliskaner et al., 2004).

Pioneiros no estudo a respeito do papel dos ácaros na UC, Numata, Yamamoto e Yamura (1979) encontraram 57% dos pacientes apresentando sensibilização aos APD, e concluíram que pacientes com UC podem ser sensibilizados aos APD. Discutiram, ainda, a hipótese proposta por Hanifin (1977), que associou que os antígenos presentes nos APD penetrariam no estrato córneo da pele baseados no seu peso molecular. Demonstraram que alérgenos do *D. pteronyssinus* podem penetrar através do estrato córneo e atravessar as camadas da pele, conforme demonstrado na Figura 2.

Ainda não se sabe como os ácaros levam à ativação mastocitária na pele, entretanto, sabe-se que alérgenos podem ser absorvidos através do trato gastrointestinal sem que ocorra, necessariamente, sintomas nesse órgão ou podem ser capazes de penetrar através da pele em quantidades suficientes para induzir reações de urticária conforme reportado por Hanifin (1977).

Um importante estudo duplo cego placebo controlado (Werfel et al., 2015) demonstrou que a exposição aos aeroalérgenos estimulou reação cutânea nos pacientes com DA, sugerindo que a exposição ao contato direto dos ácaros na pele pode ser gatilho na DA. Dessa forma, os autores expandiram o paradigma dos aeroalérgenos como gatilhos para RA e asma, nos quais a exposição transdérmica aos aeroalérgenos é um gatilho para reações cutâneas (Werfel et al., 2015). Tal fato traz à luz uma possibilidade de comparação aos mecanismos imunológicos, os quais os ácaros podem estar relacionados também na patogênese na UCE (Chong; Chwa; Ong, 2022).

Estudo de Ping et al. (2020) investigou a prevalência e distribuição da sensibilização alérgica a inalantes e alimentos em 1.091 pacientes com diagnóstico de urticaria na China através da dosagem da IgE específica; 818 apresentaram diagnóstico de UC, com 37,4% apresentando sensibilização ao *D. pteronyssinus* com $p < 0.001$. Já Tezcan et al. (2003), na região do mar Egeu, realizaram SPT em 5.055 pacientes e desses, 556 apresentavam UC; de acordo com o estudo, 42% dos pacientes tiveram SPT positivo para APD.

Estudos recentes mostram uma acentuada positividade aos APD. Com o objetivo de detectar o perfil de sensibilização aos alérgenos, Lote et al. (2022) avaliaram cem pacientes diagnosticados com urticária. Em 88 (88%) pacientes, o SPT foi positivo, sendo a sensibilização mais comum ao *D. pteronyssinus* (30%), seguido pelo *D. farinae* (24%). Enquanto o estudo transversal de Koirala et al. (2021), com 62 portadores de UC, 71% apresentaram teste positivo a pelo menos um alérgeno, sendo o *D. farinae* o mais comum, presente em 50% dos pacientes.

Oncham, Udomsubpayakul e Laisuan (2018) determinaram, em 1.516 pacientes portadores de doenças alérgicas, a prevalência da sensibilização aos aeroalérgenos mais comuns e a presença de atopia. Observaram que 140 (9,2%) apresentavam UC. Neste grupo, 57,4% apresentaram SPT positivo aos aeroalérgenos testados, sendo 67,9% sensibilizados os ácaros. A sensibilização mais prevalente nesse grupo de pacientes foi aos ácaros, sendo 50,1% sensíveis ao *D. pteronyssinus* e 32% ao *D. farinae*. Song et al. (2013) relataram que 17,8% (153/862) dos pacientes com UCE mostraram sensibilidade aos APD, sugerindo como fator indutor ou deteriorante aos aeroalérgenos, principalmente que os APD podem contribuir para doenças alérgicas. No estudo de Mahesh et al. (2005), 64% dos pacientes com UC tiveram SPT positivo para APD, sugerindo que existe uma possível associação entre sensibilização aos APD e a UC. Caliskaner et al. (2004) realizaram SPT em 259 pacientes com UC para aeroalérgenos e 71 (24,7%) apresentaram resultado positivo para um ou mais alérgenos. No grupo controle saudável apenas 7% teve teste positivo e a diferença entre os grupos foi

estatisticamente significativa. O alérgeno mais comum foi APD seguido de pólen, barata e mofo.

Esses quatro estudos (Caliskaner et al., 2004; Mahesh et al., 2005; Oncham; Udomsubpayakul; Laisuan, 2018; Song et al., 2013), juntamente com outros, foram analisados em importante revisão sistemática (Wong; Keith, 2020), em que foi avaliada a prevalência do SPT aos APD em pacientes com UCE e, em 18 estudos, 27,5% dos indivíduos com UCE apresentaram SPT positivo. Em três estudos controlados, 27,5% dos indivíduos com UCE apresentaram SPT positivo para APD, comparados a 2,1% dos controles ($p = 0,047$). No geral, os pacientes com UCE apresentaram 3,1 vezes maior probabilidade de serem sensibilizados por aeroalérgenos (Intervalo de confiança [IC] 95%: 1,7-5,8; $p = 0,0002$) e 6,1 vezes mais chances de serem sensibilizados por APD (IC 95%: 3,7-9,9; $p < 0,00001$) que os controles. Assim, a referida revisão concluiu que a sensibilização aos aeroalérgenos, IgE total, presença de autoanticorpos e elevada porcentagem de eosinófilos no sangue nos indivíduos com UCE indicam a possível importância da inflamação T2 na patogênese da UCE (Wong; Keith, 2020).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA UCE – INFLAMAÇÃO T2 E UCE

Embora o mecanismo fisiopatológico da UCE não esteja completamente esclarecido, o clássico entendimento envolve a ativação de mastócitos e basófilos com subsequente liberação de histamina que leva à produção de urticária e angioedema (Brodeur; Beck; Saini, 2008; Schocket, 2006).

Os primeiros estudos histológicos em pacientes com UCE indicaram que é caracterizada por um acúmulo de células mononucleares e mastócitos com degranulação de mastócitos presumivelmente associada à formação de pápulas (Church et al., 2018).

Embora a patogênese da UC ainda não esteja claramente definida, estudos demonstraram que os mastócitos e basófilos desempenham papéis importantes na indução dos sintomas, liberando mediadores inflamatórios e citocinas após a ativação. Chen et al. (2017) investigaram como os níveis da expressão de CD63 (marcador útil para avaliar a ativação de basófilos e uma ferramenta confiável para diagnosticar reações alérgicas e de hipersensibilidade aos diferentes alérgenos) está correlacionado com a sensibilização aos alérgenos, autorreatividade e ativação dos basófilos em pacientes com UCE. Os resultados mostraram que a expressão de CD63 foi significativamente maior nos basófilos de pacientes

com UCE que naqueles de pacientes com dermatografismo sintomático e nos pacientes do grupo controle saudável.

Recentemente, uma revisão sistemática (Wong; Keith, 2020) encontrou um aumento da sensibilização alérgica, do número de eosinófilos, da IgE total e de autoanticorpos contra o receptor $Fc\epsilon R1\alpha$ nos pacientes com UC, o que é consistente com o padrão de inflamação T2. Estudo anterior (Ying et al., 2002) demonstrou que nas lesões cutâneas dos pacientes com UCE houve infiltração de eosinófilos, neutrófilos, monócitos e células T, sugerindo um perfil de inflamação T2 semelhante àquele que ocorre na fase tardia das reações alérgicas mediadas por IgE.

A predominância da inflamação T2 é um dos principais impulsionadores das doenças alérgicas. O tipo de antígeno, em combinação com fatores ambientais e genéticos subjacentes, influencia a liberação de uma série de citocinas que resulta no início ou propagação de processos inflamatórios T2 por células inatas e linfócitos. Na interface da barreira aos estímulos ambientais, citocinas derivadas do epitélio, como interleucina IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica (TSLP), servem para iniciar respostas imunes T2 ou amplificar a inflamação T2 existente (Gandhi et al., 2016).

Estudos sobre a patogênese da UC indicam que uma subpopulação de pacientes apresentam doença autoimune associada aos anticorpos contra o receptor de IgE. Portanto, o principal mecanismo na UCE pode ser semelhante ao da urticária causada por alérgenos, pois a ligação ao receptor de IgE seria um estímulo iniciador comum a ambas as situações. Enquanto a atopia é uma resposta imunológica bem definida do tipo T_H2 , nas doenças autoimunes os mecanismos são variáveis, embora muitas estejam associadas à resposta inflamatória T_H1 (Ying et al., 2002).

De forma mais ampla, a inflamação T2 pode estar subjacente à UC. As respostas T2 são classicamente associadas com doenças atópicas e geram recrutamento e ativação de mastócitos, basófilos, eosinófilos e também elevação de níveis de IgE (Koyasu; Moro, 2011).

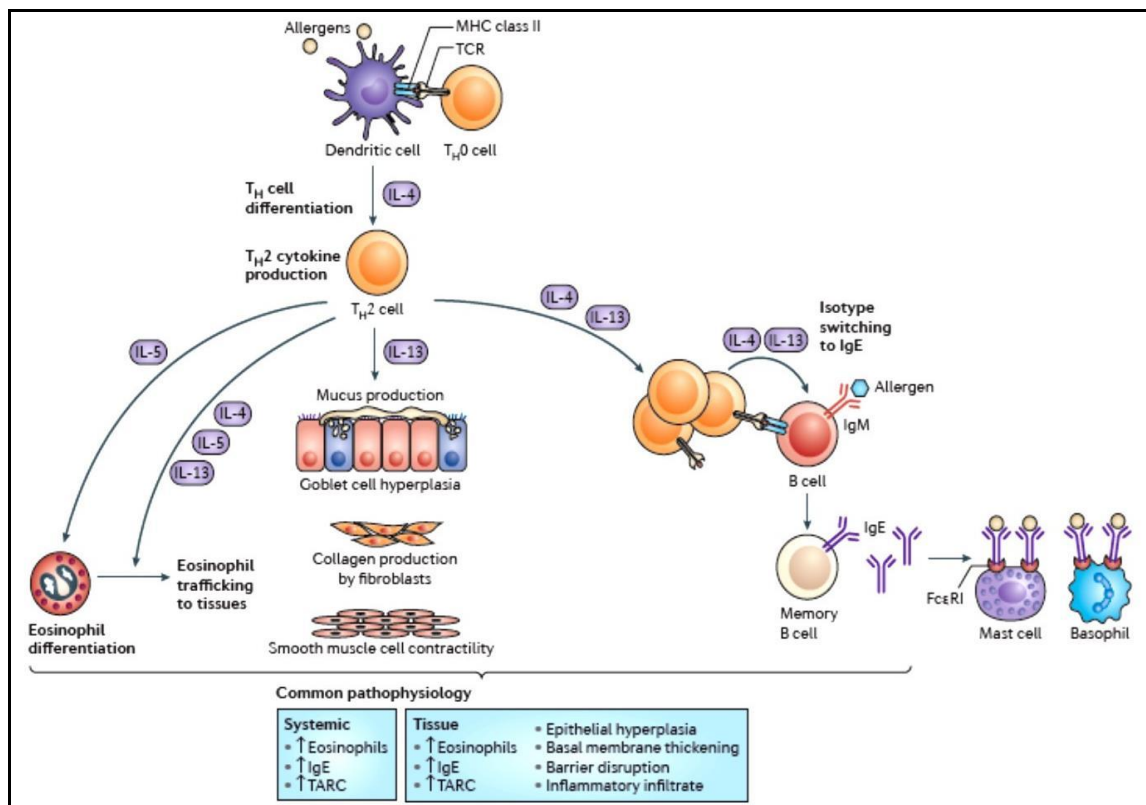
Biopsias de lesões cutâneas de pacientes com UC mostram degranulação de mastócitos e infiltrado perivascular com basófilos e eosinófilos e também aumento da expressão de citocinas envolvidas da ativação da inflamação T2 como IL-33 e IL-25, além da TSLP (Kay et al., 2015; Ying et al., 2002).

Estudos sobre as citocinas relativamente novas, TSLP, IL-25 e IL-33, revelaram que as células epiteliais desempenham papéis importantes na indução de respostas imunes T_H2 contra alérgenos e helmintos (Koyasu; Moro, 2011). A produção de citocinas T2 é propagada e potencialmente iniciada por essas citocinas derivadas do epitélio (IL-25, IL-33 e TSLP), que

são liberadas na interface da barreira após dano tecidual ou exposição aos alérgenos. A atividade dessas citocinas derivadas do epitélio em vários tipos de células inatas (por exemplo, células linfoides inatas do tipo 2 e mastócitos) induz a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 e promove uma resposta imunológica T2. Em particular, a IL-33 atua como uma “alarmina” que pode polarizar células T virgens em células T_H2 e também amplificar respostas existentes T2. A IL-33 juntamente com a IL-25 também induzem as células linfoides inatas a produzirem níveis elevados de citocinas T2, particularmente IL-5 e IL-13. A TSLP promove a produção de citocinas em basófilos, monócitos e células T natural killer (NKT), e também ativa células dendríticas para preparar e ativar células T2 (Gandhi et al., 2016).

Entre outras funções, as células T_H2 induzem a proliferação de células B e a subsequente produção de anticorpos que sofrem troca de isotipo, resultando em altos níveis de IgE circulante. Dessa forma, a IgE é um biomarcador chave da ativação das células T_H2. A IgE liga-se ao receptor FcεRIα encontrado em basófilos e mastócitos, e a ligação de IgE nessas células leva à ativação celular e à desgranulação de vários mediadores inflamatórios (Figura 3) (Gandhi et al., 2016).

Figura 3 – Ilustração do mecanismo da inflamação T2



Fonte: Gandhi et al. (2016).

De fato, há relatos de casos reportando melhorados sintomas de UC com tratamento para RA e asma com imunoterapia alérgeno específica para APD e também com uso de imunobiológicos como os anti-IL-4/IL-13 e anti-IL-5 (Kasperska-Zajac, 2011; Lee; Simpson, 2019; Magerl et al., 2018).

A detecção da atividade proteolítica associada aos alérgenos dos APD tem sido proposta como um importante mecanismo que poderia indicar como alérgenos ambientais podem contribuir para o início de doenças alérgicas. Dados do estudo de Serhan et al. (2019) sugerem que nociceptores presentes nos mastócitos podem representar "sistemas sensoriais" residentes no tecido que detectariam alérgenos com atividade proteolítica semelhante à cisteína na pele e iniciariam a doença cutânea alérgica associada à imunidade T2.

Outros mecanismos potenciais também podem existir. A sensibilidade cutânea aos APD nos pacientes com UC levando a liberação de histamina induzida por antígenos dos aeroalérgenos foi mostrada através de estudos de leucócitos *in vitro*, conforme citado anteriormente (Numata; Yamamoto; Yamura, 1980).

A produção de anticorpos IgE contra APD pode gerar ativação de mastócitos na UC, porém, o papel da IgE na UC ainda não está completamente estabelecido. Entretanto, basófilos produzem citocinas perfil T2 incluindo IL-4 e TSLP após exposição a proteases alérgicas *in vivo*, o mecanismo, porém, deve ser melhor estudado (Kay et al., 2015).

2.3 RELEVÂNCIA CLÍNICA DOS AEROALÉRGENOS NA UCE: ATOPIA E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Atopia é a predisposição individual a desenvolver uma resposta imune aos alérgenos levando a um padrão de inflamação T2 e à produção aumentada de IgE. Pacientes atópicos geralmente apresentam IgE alérgeno-específica, níveis elevados de IgE total ou história de doenças atópicas (Chen et al., 2024).

Doenças atópicas incluem DA, RA e asma. A sensibilização à IgE é o critério biológico de atopia e indica a propensão para desenvolver anticorpos IgE contra proteínas do ambiente (sensibilização alérgica). É definida pela presença de pelo menos um SPT positivo aos alérgenos ambientais e/ou altos níveis de IgE específica para alérgenos e/ou aumento dos níveis séricos de IgE (Augey et al., 2011).

Comparada com outras doenças alérgicas como RA, asma e DA, a presença de atopia é considerada menos importante na UC. Entretanto, é crescente o número de estudos

mostrando evidências de que a atopia é um fator predisponente na UC (Asero et al., 2017; Ban et al., 2014; Chen et al., 2017).

Pacientes atópicos geralmente produzem altos níveis de IgE que se ligam ao receptor FcεRIα na superfície de mastócitos. Sabe-se que um subgrupo de pacientes com UC produzem autoanticorpos que interagem com IgE e/ou receptor FcεRIα. Entretanto, tanto na atopia quanto na autoimunidade a ligação de anticorpos na superfície dos mastócitos ativa moléculas da superfície que geram transdução de sinal, levando a ativação do mastócito (Gandhi et al., 2016). Basófilos assim como mastócitos são ativados na UC conforme é demonstrado pelo *upregulation* do CD63 tanto na atopia quanto na autoimunidade (Chen et al., 2017).

Dessa forma, a inflamação atópica é causada por mecanismo de inflamação T2 que é caracterizada pela expansão de células T_H2 e eosinófilos e liberação de citocinas como IL-4, IL-13, IL-5, IL-9, IL-31 e IL-33. Além dos mastócitos, há ativação de células inflamatórias e alterações em um grande número de mediadores inflamatórios com um aumento da resposta inflamatória que tende para inflamação T2 (Yang et al., 2020; Zhou et al., 2022).

A IgE sérica é essencial no desenvolvimento e manutenção da inflamação alérgica. O receptor FcεRIα é expresso em mastócitos teciduais, basófilos, células musculares lisas das vias aéreas e células apresentadoras de antígenos. Dessa forma, a dosagem da IgE sérica é amplamente utilizada para avaliar o estado atópico. O aumento do nível sérico de IgE total, um marcador de UCE, pode induzir a ativação de mastócitos e basófilos da pele, contribuindo para a patogênese da UCE (Sutton et al., 2019). A IgE se liga à superfície dos mastócitos e contribui para a patogênese da UCE (Jang et al., 2022).

O estudo de Jang et al. (2022) que avaliou a relevância clínica do aumento dos níveis séricos de IgE em pacientes com UCE, mostrou que os atópicos apresentaram níveis séricos de IgE total significativamente mais altos que os não atópicos. Foi sugerido que o aumento da IgE total pode estar envolvido no desenvolvimento de UCE pela ativação de mastócitos, especialmente em atópicos (Jang et al., 2022).

O papel dos aeroalérgenos como gatilho para os sintomas está claro nas doenças atópicas e vem se tornando emergente na UC. O SPT ou a avaliação da IgE específica para aeroalérgenos podem ser usados para determinar a sensibilização. As evidências atuais implicam os aeroalérgenos como desencadeadores de reações cutâneas na DA. O contato direto com a pele é a via provável de gatilho. Os aeroalérgenos também podem desencadear

UC, embora os estudos dos mecanismos relacionados sejam ainda limitados (Mahesh et al., 2005).

Desde os anos de 1990 e início dos anos 2000 já haviam estudos nos quais os autores consideravam a associação entre UC e atopia (Caliskaner et al., 2004; Lodi et al., 1990; Mahesh et al., 2005; Ying et al., 2002). Estudos recentes têm demonstrado uma elevada presença de atopia nos pacientes com UCE (Esmailzadeh et al., 2022; Chen et al. 2024). Entretanto, essa associação ainda permanece controversa e os mecanismos pelos quais a UC pode expressar reações IgE mediadas à exposição aos aeroalérgenos ou alérgenos alimentares permanece pouco claro.

Estudo de Augey et al. (2011) indicou que a alergia não foi encontrada como responsável por UC, considerando que UCE não é uma doença alérgica e que alergia IgE mediada raramente pode ser considerada fator agravante, não sendo suficiente para explicar a ocorrência da UC, embora tenham encontrado mais de 50% dos pacientes apresentando sensibilização alérgica. No referido estudo foram investigados 128 pacientes com UC e 42% apresentaram história clínica pessoal de atopia e 33,3% testados apresentaram sensibilização alérgica. Entretanto, na amostra do estudo os alérgenos foram identificados por apenas dois pacientes como gatilhos para sintomas de urticária e o afastamento aos alérgenos em questão (polém de artemisia e gergelim) não resultou em melhora dos sintomas. Dessa forma, Augey et al. (2011) consideraram que a alergia não estava associada à UC, não havendo relevância clínica pelos dados encontrados no estudo.

A relevância clínica da sensibilização aos ácaros na etiologia e tratamento da UC não é estabelecida. Na RA e asma, o afastamento do alérgeno aos ácaros podem, efetivamente, determinar a redução dos sintomas, contudo, não há estudos sobre o afastamento aos ácaros no tratamento da UC. Dessa forma, a caracterização de uma sensibilização alérgica com a identificação do alérgeno responsável, pode impactar positivamente no tratamento de um subgrupo de pacientes e facilitar a prevenção, diagnóstico e tratamento da UCE, particularmente, em termos de afastamento ao alérgeno causador da doença (Ping et al., 2020).

Nassif (2007), em seu estudo com 85 pacientes avaliados, encontraram 82 casos apresentando história pessoal ou familiar de atopia, sugerindo que a UC pode fazer parte do espectro de doenças atópicas como RA, conjuntivite, asma e DA. Shalom et al. (2017), em importante estudo transversal com 11.271 pacientes com UC e 67.216 controles encontraram uma prevalência de RA, asma e DA estatisticamente significativa comparado aos controles (19,9, 10,8 e 9,8% × 10,1, 6,5 e 3,7%). Já Kulthanan e Wachirakaphan (2008) avaliaram 172

pacientes portadores de UCE, desses 28,5% (49) apresentaram história pessoal de atopia, sendo a RA, a mais comum acometendo 18% dos pacientes.

Recente estudo de Esmailzadeh et al. (2022) investigou a associação entre sensibilização aos aeroalérgenos em pacientes com UCE e encontrou SPT positivo em 75 casos dos 91 avaliados; 48% apresentavam sintomas de RA, evidenciando uma alta prevalência de doença atópica nos pacientes com UCE.

A ITA é considerada relativamente segura e um efetivo tratamento para RA, asma, alergia a picada de inseto e DA, porém, seu papel na UCE permanece pouco claro (Kathuria; Rai, 2021). A imunoterapia para ácaros leva a uma significativa melhora dos sintomas e, marcadamente, leva à redução do uso de medicamentos no tratamento da RA e da asma. Entretanto, seus benefícios na UC ainda não estão estabelecidos (Caliskaner et al., 2004).

Xing et al. (2008) investigaram em 2.855 pacientes com alergias cutâneas à sensibilização aos APD. Um total de 248 casos de UC apresentou sensibilização e foi submetido à ITA apresentando uma eficácia de 91,1% (226/248) e 66,1% de resultados excelentes ou bons. Em relato de casos de dois pacientes com diagnóstico de UCE e RA, concomitantemente, com sensibilização confirmada pelo SPT aos APD quando tratados com ITA para RA, os pacientes apresentaram remissão dos sintomas de urticária, gerando uma hipótese de que os ácaros podem estar envolvidos na etiologia também da UCE (Kasperska-Zajac; Brzoza, 2009).

Estudo de casos envolvendo cinco pacientes portadores de UCE, publicado em 2021 os quais apresentavam diagnóstico de doenças atópicas como RA e asma e apresentaram sensibilização aos APD (SPT positivo para *D. pteronyssinus* e *D. farinae*). Desses casos, quatro pacientes receberam ITA para APD combinada com injeção de omalizumabe 150 mg a cada quatro semanas em doses crescentes até a dose máxima tolerada; um caso apresentou anafilaxia na primeira dose e a ITA não pode ser continuada tendo esse caso recebido tratamento com omalizumabe por dez meses, mas não foi alcançado controle da doença mesmo após adição de ciclosporina ao tratamento, sendo considerado um caso de fenótipo omalizumabe-resistente. Nos outros quatro casos houve controle da doença com UAS7 < 6 com a combinação de omalizumabe e ITA para APD por um ano (Kathuria; Rai, 2021). Dessa forma, esses relatos sugerem que os alérgenos dos APD podem ser fatores causadores ou de deterioração em pacientes com UCE.

Estudo italiano anterior (Lodi et al., 1990) avaliou em 85 pacientes com UCE e oitenta controles saudáveis, submetidos a testes intradérmicos com ácaros, a fim de avaliar uma possível sensibilização a esses alérgenos. Os resultados mostraram uma sensibilização a um

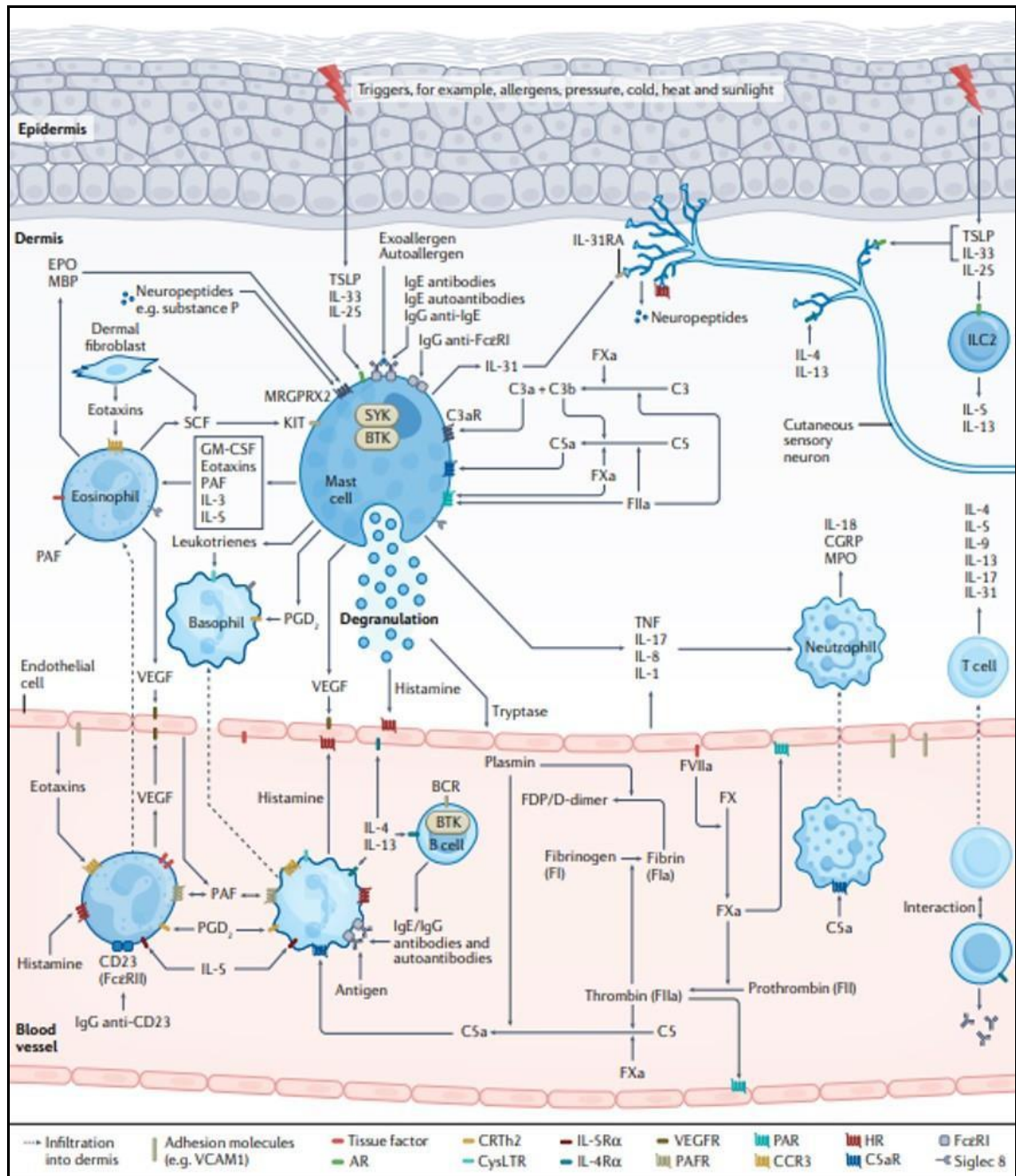
ou mais ácaros em quarenta (47%) pacientes com UCE, enquanto no grupo controle apenas seis (7,5%) apresentaram positividade. Dos quarenta pacientes que apresentaram sensibilidade aos APD, 27 foram submetidos à terapia de dessensibilização. Nos pacientes tratados, em seis houve recuperação completa, vinte apresentaram bons resultados e em apenas um, ocorreu leve melhora das manifestações clínicas. Assim, concluíram que foi possível supor que a alergia aos APD é um importante fator etiopatogênico na UC.

Notadamente, a ITA não irá beneficiar todos os pacientes com UCE que apresentam sensibilização alérgica como foi o caso de um paciente portador de UCE e RA sensibilizado aos APD que apresentou exacerbação dos sintomas de urticária durante ITA (Kasperska-Zajac, 2011). A exacerbação dos sintomas de urticária durante ITA para ADP mostra sua relevância clínica podendo indicar, neste caso, que os alérgenos dos APD poderiam estar envolvidos na etiopatogenia da UC.

O omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE já é aprovado para tratamento de crianças a partir de 12 anos com UCE que não tenham a doença controlada com uso isolado de anti-histamínicos em dose quadruplicada como 3 *step* no tratamento da UCE (Zuberbier et al., 2022). ASTERIA 1, estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, que avaliou a eficácia e segurança do uso do omalizumabe como terapia adicional em pacientes com UCE/UC idiopática refratários ao uso de anti-histamínicos de segunda geração, nas doses recomendadas por 24 semanas, mostrou que o omalizumabe administrado na dose de 300 mg via subcutânea a cada quatro semanas é capaz de reduzir a *weely itch severity socore* (ISS, pontuação semanal de gravidade da coceira) e outros escores de sintomas em pacientes com UCE, que mantiveram-se sintomáticos, apesar do uso de anti-histamínicos nas doses recomendadas. Dessa forma, o perfil de segurança do omalizumabe usado por mais de 24 semanas nos pacientes com UCE que estavam recebendo doses de anti-histamínicos aprovadas é consistente com o perfil de segurança previamente estabelecido na asma e em outras observações em pacientes com UCE (Saini et al., 2015).

Várias novas terapias, visando mediadores, receptores e vias de sinalização e ativação dos mastócitos e de outras células do sistema imune encontram-se, atualmente, no desenvolvimento pré-clínico e clínico conforme mostrou recente estudo (Kolkhir et al., 2022). (Figura 4). O encontro de biomarcadores confiáveis, que isoladamente ou em combinação, possam ajudar a estratificar pacientes com UCE de acordo com fenótipos e endótipos da doença podem contribuir para uma abordagem de tratamento mais eficaz e precisa (Kolkhir et al., 2022).

Figura 4 – Principais vias etiopatogênicas da UCE com alvos terapêuticos



Fonte: Kolkhir et al. (2022).

De acordo com revisão sistemática de 2020 (Wong; Keith, 2020) há perspectivas de novos alvos terapêuticos em estudo para pacientes com UCE, citando o uso dos imunobiológicos como o anti-IL5 administrados aos pacientes com asma eosinofílica grave e UCE mostrando um benefício para os sintomas de UCE. O mepolizumab foi administrado a um paciente com UCE, que experimentou melhora completa dos sintomas após 3 meses da administração da primeira dose do medicamento e a descontinuação subsequente do uso do medicamento gerou uma recaída dos sintomas de UCE (Magerl et al., 2018). O reslizumabe

foi administrado em um paciente com asma eosinofílica grave, que também apresentou melhora na urticária após o tratamento (Deeks; Brusselle, 2017). Finalmente, o benralizumabe foi administrado em um paciente com asma grave e dermatografismo sintomático e o dermatografismo melhorou acentuadamente após a primeira injeção (Bergmann; Altrichter; Maurer, 2019). Além disso, o uso do dupilumab também foi descrito em pacientes com UCE e DA e seu uso também está passando por testes clínicos em pacientes portadores de UCE (Lee; Simpson, 2019).

Essa perspectiva de novos alvos terapêuticos demonstra que o tratamento da inflamação T2 nos pacientes com UCE com anti-IL-5 ou um agente que bloqueia as IL-4 e IL-13 para indivíduos com asma e/ou DA que também apresentam UCE, pode também melhorar os sintomas de UCE mostrando a importância do papel da inflamação T2 (Wong; Keith, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, em pacientes com UCE, o papel da inflamação T2 na etiopatogenia da doença através da presença de sensibilização do SPT para os três principais APD no Brasil: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF) e *Blomia tropicalis* (BT).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar um novo fenótipo para um grupo de pacientes com UCE;
- Investigar a prevalência de doenças atópicas como RA, asma e DA em pacientes com UCE.

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).

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 transversal, observacional e quantitativo, em que foram avaliados, no período de janeiro de 2022 a dezembro de 2023, os pacientes 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 127 pacientes diagnosticados com UCE de ambos os sexos com idades ≥ 12 anos.

Os critérios diagnósticos usados para definição de UCE basearam-se no último *Guideline* publicado pela Diretriz Internacional EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (Zuberbier et al., 2022), sendo considerados aqueles pacientes que apresentaram desenvolvimento de urticária e/ou angioedema por mais de seis semanas, no qual não foi identificado fator desencadeante conhecido envolvido.

Foram incluídos no estudo pacientes diagnosticados com UCE que não estavam utilizando anti-histamínicos de segunda geração por, pelo menos, cinco dias antes do teste e por uma semana antes para anti-histamínicos de primeira geração. O uso de corticoide oral ou

injetável de curta duração teve que ser suspenso por pelo menos uma semana antes do teste e os corticoides injetáveis de depósito por, ao menos, um mês antes. Foram excluídos pacientes que apresentaram qualquer impedimento para realização dos testes diagnósticos propostos e pacientes menores 12 anos de idade .

No momento da inclusão no estudo, foram registrados a história clínica e exame físico além de tratamentos anteriores e atuais para UCE. Também foi avaliado o diagnóstico de doenças atópicas, sendo que, para DA utilizou-se os critérios de Hanifin e Rajka (1980), consenso da *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) (Bousquet et al., 2022) para o diagnóstico de RA e o *Global Initiative for Asthma Strategy* (GINA, 2024) para diagnóstico de asma.

Após anamnese e exame físico, todos os pacientes selecionados foram submetidos à realização do SPT com extratos padronizados da *International Pharmaceutical Immunology ASAC Brasil* (IPI ASAC, *Skin Prick Testing Kits*) de cada um dos três principais APD: DP, DF e BT.

Para realização do SPT, por médico capacitado, foi 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 foi então perfurada através da gota com uma lanceta ou puntor, fazendo-se pressão suficiente para que a ponta penetrasse na pele, sem sangramento. Após este procedimento, aguardou-se o tempo necessário para a leitura que se faz entre 15 e 20 minutos após a aplicação do teste. Foram considerados positivos os testes cujas pápulas apresentavam diâmetro ≥ 3 mm, após desconto do diâmetro do controle negativo, quando este ocorreu. As pápulas obtidas foram delimitadas com uma caneta de ponta fina e os resultados em milímetros foram 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 medido a partir da metade de D1.

4.4 COLETA DE DADOS

As informações obtidas de cada paciente como: idade, sexo (feminino, masculino), presença de atopia (sim e não), atopias (RA, asma e DA) e sensibilização do SPT aos APD (DP, DF e BT) foram inseridas em uma planilha do programa Excel® obtendo-se, assim, o banco de dados (Apêndice B) para análise estatística.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as análises estatísticas utilizou-se o teste de Qui-Quadrado de *Pearson* ou teste exato de *Fisher* quando pertinente e medidas de coeficiente de correlação de *Spearman* com interpretação semelhante ao R^2 de *Pearson*. Os efeitos de associação entre exposição (APD) e desfecho (atopia) foram realizados para estimar a razão de chances (*Odds Ratio*, OR) com IC de 95%, além do teste *Z-Score*. Os testes foram realizados no *Data Analysis and Statistical Software College Station* (Stata 15, Texas, USA), todos com nível de significância de $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão deste estudo estão apresentados no formato de artigo que foi submetido ao periódico *Cureus Journal of Medical Science* – ISSN 2168-8184, em 24 de agosto de 2024 com identificação: 20240824-838457-woue93. DOI: 10.7759/cureus.

De: Cureus <info@cureus.com>

Enviado: sábado, 24 de agosto de 2024 12:43

Para: nventurelli@hotmail.com <nventurelli@hotmail.com>

Assunto: Cureus Article PDF

Article PDF enclosed.

Cureus

Part of **SPRINGER NATURE**

Medical publishing powered by community

Hi Dr. Souza,

Click [here](#) to view your article "House Dust Mite Sensitization as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria" PDF.

Best Regards,

The Cureus Editorial Team

Questions? Email us at support@cureus.com and we'll help you out!

This email was sent to nventurelli@hotmail.com

Want to change how you receive these emails?

You can [manage your preferences](#) or [unsubscribe here](#).

[Cureus Privacy Policy](#)



© 2024 Cureus, Inc., All rights reserved.

Cureus, Inc. 1227 14th Avenue, San Francisco, CA 94122 USA

House Dust Mite Sensitization as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria

Natalia V. Souza Sr.¹, Thaís A. Bertges², Eduardo S. Lima³, Ingrid S. Lima⁴, Roberto S. Lima⁵, Fernando M. Aarestrup⁶

1. Immunopathology and Clinical Immunology, Federal University of Juiz de Fora (UFJF) Juiz de Fora – MG, Brazil, Juiz de Fora, BRA 2. Immunopathology and Clinical Immunology, Federal University of Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, BRA 3. Allergy and Immunology, Professor of the Graduate Program in Allergy and Immunology at HMTJ/SUPREMA, Juiz de Fora-MG, Brazil, Juiz de Fora, BRA 4. Professor of the Graduate Program in Allergy and Immunology at HMTJ/SUPREMA, Juiz de Fora-MG, Brazil, Professor of the Graduate Program in Professor of the Graduate Program in Allergy and Immunology at HMTJ/SUPREMA, Juiz de Fora-MG, Brazil at HMTJ/SUPREMA, Juiz de Fora-MG, Brazil, Juiz de Fora, BRA 5. Allergy and Immunology, Professor of the Graduate Program in Allergy and Immunology at HMTJ/SUPREMA, Juiz de Fora, BRA 6. Alergia E Imunologia, Alergia E Imunologia Hmtj, Juiz de Fora, BRA

Corresponding author: Fernando M. Aarestrup, fmaarestrup@hotmail.com

Abstract

Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) is a heterogeneous condition characterized by the appearance of skin plaques and/or angioedema for six weeks or more, with no known triggering factor responsible for the symptoms. Its pathophysiology is not fully established; however, recent studies point to an increased incidence of atopic diseases such as allergic rhinitis (AR) and asthma in these patients. Studies show that 25–58% of patients with CSU test positive in the skin prick test (SPT) and/or have elevated specific IgE against house dust mites (HDM). This suggests an association between sensitization to aeroallergens present in HDM in a subgroup of CSU patients. It indicates a possible role of type 2 inflammation (T2) in the pathogenesis of CSU. This study investigated the association between T2 and CSU by evaluating sensitization to HDM through the SPT, as well as the presence of atopic conditions in patients with CSU.

Methods

A total of 127 patients diagnosed with CSU were selected from the Urticaria Diagnosis and Treatment Center (Ucare) at Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus in Juiz de Fora – MG. These patients, of both genders, aged 12 years or older, were evaluated for allergic sensitization to the three main HDM in Brazil: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF) e *Blomia tropicalis* (BT) through the SPT. The clinical history of atopic diseases such as allergic rhinitis (AR), asthma, and atopic dermatitis (AD) was also investigated. Statistical analyses included Pearson's Chi-Square test or Fischer's exact test, Spearman's correlation coefficient, and the Z-score test, all with a significance level of $p \leq 0.05$.

Results

In patients with CSU, SPT was positive in 41.7% of the patients, with a predominance in females (57.0%); SPT demonstrated prevalent reactivity to DP in 41.7% of the patients, followed by DF in 37.0% of the cases. SPT was positive for one mite in 3.1% patients, for two mites in 13.4%, and for all three mites in 25.2% of the study sample. In the entire sample, 41.7% had atopy, with a high prevalence of AR, representing 37.0% of patients with CSU. Among the atopy cases, females remained predominant with 28.3%. In the 53 patients with atopy, AR in Spearman's correlation demonstrated 90.9% positivity of SPT compared to negative cases (85.0%), with no significant difference ($p = 0.406$).

Conclusion

The present study found a significant positivity of the skin prick test to house dust mites in patients with Chronic Spontaneous Urticaria. A considerable portion of these patients also presented with atopic conditions, with allergic rhinitis being the most prevalent. This sensitization suggest that the clinical history of atopy and sensitization to HDM may serve as a biomarker indicating the association between the development of type 2 inflammation and CSU.

Categories: Internal Medicine, Dermatology, Allergy/Immunology

Keywords: skin tests, ige – mediated hypersensitivity, house dust mites, allergens, chronic spontaneous urticaria

Introduction

Urticaria encompasses a heterogeneous group of diseases in which the mast cell is the primary cell involved.

Through the release of its vasoactive chemical mediators, it causes the appearance of urticaria plaques, which, in some cases, may be accompanied by angioedema [1, 2].

Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) is defined by the occurrence of urticaria and/or angioedema for a period of more than six weeks, with no known triggering factor responsible for the symptoms [3]. Its estimated prevalence in the general population range from 0.5% to 1.0% [4], and it has increased approximately two to ten times over the past decade [5,6], being more common in females (2:1) [5, 6].

The manifestations of CSU have a significant impact on quality of life and health, including impairment of sleep, decreased physical and emotional well-being, and reduced performance at school and work [4, 5]. Its pathophysiology is still not fully elucidated. In the last decade, significant progress has been made in studying mast cell activation mechanisms, and there is a growing body of evidence linking CSU with allergic sensitization [7].

Studies show an increase in the incidence of atopic diseases such as allergic rhinitis (AR), asthma, and atopic dermatitis (AD) in patients with CSU [8, 9, 10]. This suggests that individuals with CSU are considerably more likely to have allergic diseases compared to the general population or control individuals without urticaria.

In the last decade, studies [9, 11-13] have shown an increase in sensitization to aeroallergens, particularly house dust mites (HDM), in patients with CSU. However, current guidelines [3] for managing CSU do not recommend routine skin prick tests (SPT) and serological tests for aeroallergens in these patients.

In contrast, the potential role of allergic sensitization in the pathogenesis of CSU has been considered by several studies [9, 11, 12]. Allergens from HDM are widely distributed in various environments, and mites can colonize beds, sofas, carpets, and any fabric materials [13]. It is known that *Dermatophagoides* spp. is the predominant allergen in house dust worldwide, with *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, along with *Blomia tropicalis* [14], being the mites predominantly found in Brazilian households.

The SPT is a practical, reliable, and well-tolerated method used in clinical practice to identify the presence of specific IgE for allergens. It provides evidence of sensitization to a specific allergen and helps identify atopic status [15].

The literature [9, 11, 12, 16, 17] shows a high positivity to HDM in patients with CSU, suggesting that these data may indicate a relationship between type 2 inflammation (T2) and development of CSU. A 2020 systematic review [11] evaluated data from 16 studies, indicating an SPT positivity prevalence of 58.0% in patients with CSU. This specific sensitization to HDM, frequently observed in atopic patients, represents a marker of T2 inflammation involving cytokines such as interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-13, which induce an inflammatory process characterized by the involvement of IgE, mast cells, and eosinophils. Additionally, literature data indicate an association between autoimmunity and the incidence of allergic diseases, highlighting the role of T2 immunity [11].

Allergen-specific immunotherapy (AIT) for mites has shown good results in controlling CSU in patients sensitized to HDM, according to several studies [18, 19]. A case report [20] involving patients with both AR and CSU, who were sensitized to HDM, found that treatment with AIT aimed at improving AR symptoms also led to improvement in CSU. This suggests a possible role of T2 inflammation in CSU.

In a study [17] aimed at determining the prevalence of sensitization to aeroallergens and the presence of atopy in 1,516 patients with allergic diseases, it was observed that 9.2% (n = 140) had chronic urticaria (CU). In this group, 57.4% had a positive SPT to the tested aeroallergens, with 67.9% sensitized to mites. Another similar study [16] conducted the SPT in 5,055 patients, of whom 556 had CU, and 42.0% of these cases had a positive SPT for HDM. Investigating the association between aeroallergen sensitization and atopy in the development of CSU, a study [9] found a high prevalence of sensitization, with 82.4% (75/91) of the SPTs positive aeroallergens, including 60.4% for HDM.

In light of the above, this study aims to evaluate the presence of T2 inflammation in patients with CSU using SPT. It will assess allergic sensitization to the three main HDM in Brazil (*Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df) and *Blomia tropicalis* (Bt)) and investigate the presence of atopic conditions in these patients.

Materials And Methods

The study was previously submitted to the Research Ethics Committee of the Faculty of Medical and Health Sciences of Juiz de Fora (SUPREMA) and was approved on December 8, 2021, with opinion no. 5.154.195. The study only commenced after receiving approval. All patients, or their legal representatives, signed the Informed Consent Form before their formal inclusion in the study.

At the Urticaria Diagnosis and Treatment Center, part of the global network Urticaria Centers of Reference and Excellence (Ucare) at Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, Juiz de Fora - MG, Brazil, 127

patients diagnosed with CSU were selected. These patients, of both genders and aged 12 years or older, were chosen from January 2022 to December 2023.

The diagnostic criteria used to define CSU were based on the latest guideline published by the International Guideline EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI [3]. Patients were considered to have CSU if they developed urticaria and/or angioedema for more than six weeks without an identified known triggering factor.

At the time of inclusion in the study, the diagnosis of atopic diseases was evaluated, with Hanifin & Rajka's criteria [21] being used for the diagnosis of AD, the Allergic Rhinitis and its Impacts on Asthma (ARIA) consensus [22] for the diagnosis of AR, and the Global Initiative for Asthma Strategy 2024 (GINA) [23] for the diagnosis of asthma.

All selected patients underwent SPT with standardized extracts from International Pharmaceutical Immunology ASAC Brazil (IPI ASAC) for each of the three main HDM (DP, DF, and BT). A saline solution was used as a negative control and histamine as a positive control in the SPT. Reactions were considered positive if the wheals had a diameter of ≥ 3 mm after subtracting the diameter of the negative control, when applicable.

For the SPT, a drop of each allergen extract, as well as glycerinated saline (negative control) and histamine (positive control), was applied to the skin on the volar side of the forearm after cleaning with 70% alcohol, ensuring a minimum distance of 2 cm between each drop. The skin was then punctured through the drop with a lancet or puncture device, applying enough pressure for the tip to penetrate the skin without causing bleeding. After this procedure, the required waiting were taken between 15 and 20 minutes after the test application.

Patients diagnosed with CSU who had not been using second-generation antihistamines for at least 5 days before the test, and first-generation antihistamines for at least one week, were included in the study. The use of short-term oral or injectable corticosteroids had to be discontinued at least one week before the test, while depot corticosteroids had to be stopped at least one month prior. Patients who had any contraindications to the proposed diagnostic test and those under 12 years of age were excluded.

For statistical analyses, Pearson's Chi-Square test or Fisher's exact test was used when appropriate, along with Spearman's correlation coefficient, interpreted similarly to Pearson's R2. Association effects between exposure (HDM) and outcome (atopy) were assessed to estimate the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI), in addition to the Z-Score test. The analyses were conducted using Data Analysis and Statistical Software College Station (Stata 15, Texas, USA), with a significance level of $p < 0,05$.

Results

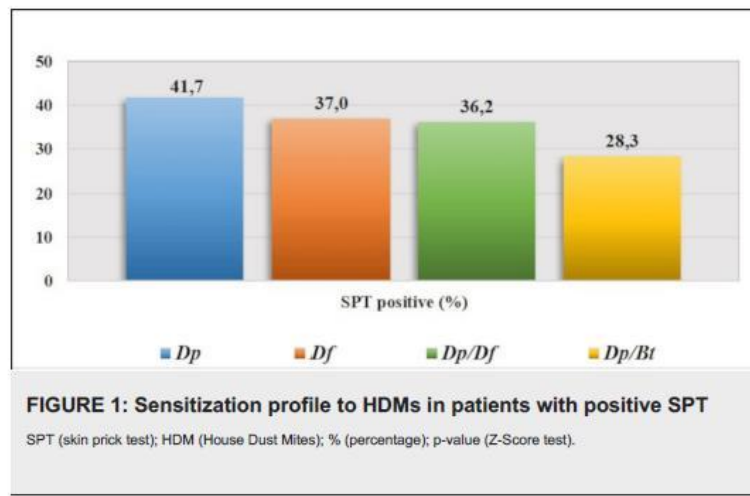
Out of the 127 patients with CSU, the majority were female ($n = 93$; 73.2%), with a significant difference ($p < 0,0001$) compared to male patients ($n = 34$; 26.8%) (Table 1). The age ranged from 12 to 78 years, with a mean of $41.1 \pm 16,5$ years.

Gender	n	%	p-value
Female	93	73,2	< 0,0001*
Male	34	26,8	

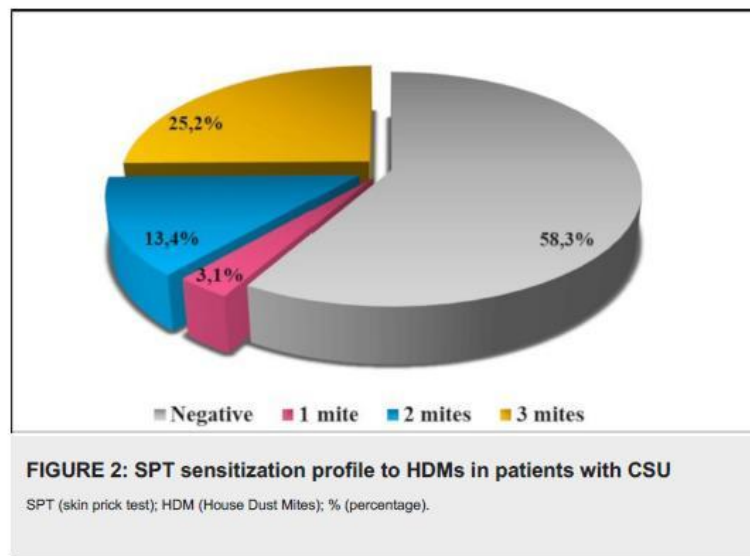
TABLE 1: Gender distribution of patients with CSU

n (sample size); % (percentage); * (Z-Score test).

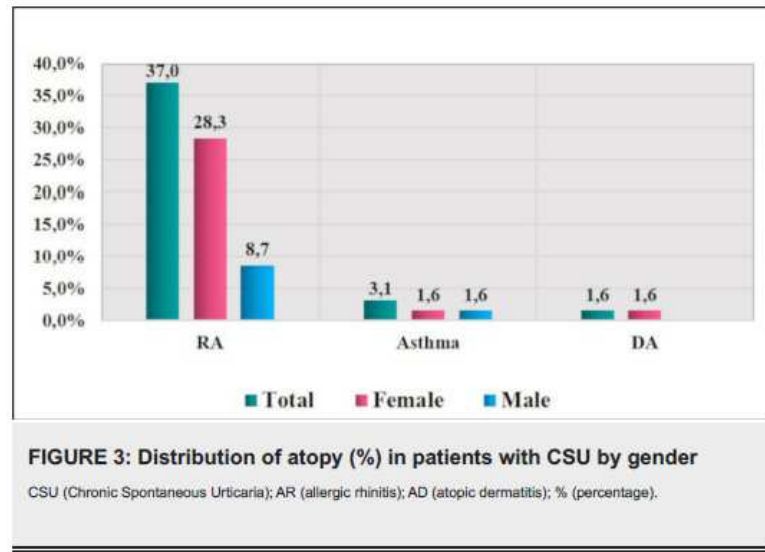
In the group of patients evaluated ($n = 127$), 53 (41.7%) showed reactivity to the HDM tested in the SPT, with no significant difference ($p = 0.111$) compared to those with a negative SPT result ($n =$ The SPT showed predominant reactivity to DP in 53 (41.7%) patients, followed by DF in 47 (37.0%) cases. There was a prevalence of positivity for the DP/DF pair of HDM in 46 (36.2%) patients, who were predominantly isolated, follow by the DP/BT pair in 36 (28.3%) cases of the study sample, with all showing a significant difference compared to negative SPT results (Figure 2).



In four (3.1%) patients, SPT was positive for one mite, in 17 (13.4%) for two mites, and in 32 (25.2%) cases of the study sample, SPT was positive for all three mites. All with a significant difference compared to the negative SPT ($p < 0.002$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) (Figure 3).



Out of the entire sample ($n = 127$), 53 (41.7%) patients had atopic conditions (asthma, AD, and AR), with a high prevalence of AR, representing 37.0% (36) of patients with CSU, followed by asthma in 3.1% ($n = 4$) of the cases (Figure 4). Among the atopic cases, females remained predominant with 75.5% ($n = 40$), showing a significant difference ($p < 0.0001$) compared to males ($n = 13$; 24.5%).



In the 53 patients with atopic conditions, the SPT was positive in 90.9% (n = 30) of the allergic rhinitis cases, although this did not show a significant difference (p = 0.406) compared to the negative cases (n = 17; 85.0%) (Table 2).

Atopic conditions		SPT		p-value
		Positive n (%)	Negative n (%)	
Asthma	Positive	2 (6,1)	31 (93,9)	0,488
	Negative	2 (10,0)	18 (90,0)	
AD	Positive	1 (3,0)	32 (97,0)	0,617
	Negative	1 (5,0)	19 (95,0)	
AR	Positive	30 (90,9)	3 (9,1)	0,406
	Negative	17 (85,0)	3 (15,0)	

TABLE 2: SPT reactivity profile in patients with asthma, RA, and AD.
SPT (skin prick test); n (sample size); % (percentage); AD (atopic dermatitis); AR (allergic rhinitis); p-value (Chi-Square test or Fisher's Exact Test).

Discussion

The role of sensitization to house dust mites (HDM) in patients with Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) is not yet fully elucidated; however, it has been investigated in the pathogenesis of CSU in some studies [24-26]. Dust mites are common allergens in the environment, and sensitization to them and the induction of allergic diseases are well established for atopic conditions such as allergic rhinitis (AR), asthma, and atopic dermatitis (AD). However, the clinical relevance of sensitization to mites in urticaria remains not fully established [10].

The skin prick test (SPT) is a simple procedure that is routinely used in clinical practice. It is highly reliable for detecting the presence of IgE antibodies or sensitization to a specific allergen, providing clinical evidence for the diagnosis of suspected IgE-dependent type 1 hypersensitivity. Along with serum-specific IgE measurement, it is considered the gold standard for diagnosing sensitivity to aeroallergens [15, 27].

A recent 2024 study [10] found a positive sensitization percentage in patients with urticaria for various allergens through SPT and/or specific IgE. This percentage ranged from 17.2% to 95.8% and was significantly higher than that found in healthy individuals. Among the allergens identified in patients with CSU, HDM are

often the most common [24–26].

In the present study, there was a pronounced positivity to HDM, with 41.7% of patients (53/127) showing positive SPT results for HDM. This value is within the range observed in previous studies reviewed in a major systematic review [11], although the prevalence of sensitization across different studies showed considerable variability, which may be attributed to varying climatic profiles that affect allergen sensitization [8]. The aforementioned review [11] found positive SPT results for one or more aeroallergens in patients with CSU ranging from 2.3% to 67.9% across 21 studies. Individuals with CSU were 3.1 times more likely to have a positive SPT for aeroallergens ($p = 0.0002$) and 6.1 times more likely to have a positive SPT for HDM ($p < 0.00001$) compared to controls. In all 18 studies where SPT was performed for HDM in patients with CSU, an average of one in four individuals with CSU had a positive SPT for HDM. The average sensitization rate for HDM in this population was 27.5%. In contrast, the positivity rate in the control group was only 2.1%, indicating an increased risk of positive SPT for HDM in patients with CSU [11].

A 2005 study [26] found a 64.0% positivity rate for the SPT for HDM among the patients evaluated. In contrast, other studies [6, 26] reported SPT positivity rates of 24.7% and 17.7%, respectively. A Thai study [24], which investigated the presence of SPT positivity for mites and its clinical relevance in patients with CSU, found a positivity rate of 34.9%. However, this study showed limited clinical relevance (3.3%) in correlating mites as triggers for CSU, similar to another study [28]. This aspect was not evaluated in our study. A recent study [9] found a high positivity rate (82.8%) for sensitization to aeroallergens, which had not been reported in previous studies.

In our study, the most prevalent allergen with a positive SPT in the sample was DP (41.7%). A similar profile was described in a 2022 study [12], which found that sensitization to the same allergen was more common (30.0%), followed by DF (24.0%) among the SPTs conducted in that study. A recent study [29] observed significant sensitization to aeroallergens in patients with CSU, with DF present in 50.0% of patients.

The presence of atopy in the sample of the present study was 41.7%, with a high prevalence of AR affecting 88.7% of the total atopic individuals and representing 37.0% of the total cases. A study [9] found that 40.7% of patients had AR and there was a statistically significant correlation between positive SPT to aeroallergens and AR ($p = 0.002$), indicating AR as a common comorbidity in CSU. An important study [30] with 11,271 CSU patients and 67,216 controls found a statistically significant prevalence of AR, asthma, and AD in patients with CSU compared to controls (19.9%, 10.8%, and 9.8% vs. 10.1%, 6.5%, and 3.7%, respectively).

In the sample of our study, the majority of patients were female, accounting for 73.2% (93/127). An association was found between the distribution of atopic diseases and gender, with atopic conditions being more common in female patients ($p < 0.0001$) (Figure 4). The distribution of allergen sensitization in patients with urticaria appears to be related to gender. One study [24] reported that sensitization to HDM was more common in male patients. Another study [7], with a larger sample, also showed a similar distribution by gender (more common in males) for atopic conditions in patients with urticaria, which differs from the data we found.

The present study has several limitations. The results were not compared to a control group of healthy patients. To address this limitation, the findings were compared with results from studies in the literature involving similar populations. It is also important to note that this study was conducted at a Urticaria Diagnostic and Treatment Center, located in southeastern Brazil, which is part of the global network Urticaria Centers of Reference and Excellence (Ucare). The study aimed to investigate the prevalence of positive SPT to the three main HDM in the country as a marker of T2 inflammation in patients with CSU. Therefore, multicentric studies with larger samples are needed to generalize the results to all patients with CSU.

Further research is needed to evaluate the role of T2 inflammation in CSU and how sensitization to HDM contributes to its pathogenesis. This may lead to the identification of a specific phenotype present in a subset of patients with CSU, who are sensitized to HDM. In these cases, treatment strategies could potentially include environmental control, allergen-specific immunotherapy, and biologic therapies with therapeutic targets, offering new prospects for more effective management of this patient subgroup [6].

Conclusions

This study observed a high prevalence of sensitization to HDM among patients with CSU. A significant proportion of the evaluated patients had atopy, with allergic rhinitis being the most prevalent condition. This frequent sensitization in atopic diseases may represent a marker of T2 inflammation, suggesting a possible relationship between T2 inflammation and pathophysiology of CSU.

Additional Information

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. Research Ethics

Committee of the Faculty of Medical and Health Sciences of Juiz de Fora (SUPREMA) issued approval CAAE nº. 52453621.0.0000.5103, approved on December 8, 2021, with opinion no. 5.154.195. The study was previously submitted to the Research Ethics Committee of the Faculty of Medical and Health Sciences of Juiz de Fora (SUPREMA) and was approved on December 8, 2021, with opinion no. 5.154.195. The study only commenced after receiving approval. All patients, or their legal representatives, signed the Informed Consent Form before their formal inclusion in the study. **Animal subjects:** All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011, 66:517-30. [10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x)
- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M: The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018, 282:232-47. [10.1111/imr.12632](https://doi.org/10.1111/imr.12632)
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al.: The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022, 77:734-66. [10.1111/all.15090](https://doi.org/10.1111/all.15090)
- Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al.: The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017, 72:2005-16. [10.1111/all.13209](https://doi.org/10.1111/all.13209)
- Gonçalo M, Giménez-Arnu A, Al-Ahmad M, et al.: The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021, 184:226-36. [10.1111/bjd.19561](https://doi.org/10.1111/bjd.19561)
- 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. [10.1371/journal.pone.0064142](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064142)
- Ping JD, Zhao JW, Sun XX, et al.: Prevalence of allergen sensitization among 1,091 patients with urticaria. *Exp Ther Med*. 2020, 19:1908-14. [10.3892/etm.2019.8367](https://doi.org/10.3892/etm.2019.8367)
- Refaat M, Ossman EN, Farres MN, El-Khedeery MM, Arafa N, Attia M: Assessment of the role of aeroallergens in patients with chronic urticaria. *Rev Fran d'Allergologie*. 2010, 50:394-7. [10.1016/j.reval.2009.11.009](https://doi.org/10.1016/j.reval.2009.11.009)
- Esmailzadeh H, Eskandarizadeh M, Nabavizadeh H, Alyasin S, Vali M, Mortazavi N: Investigating the association of atopy and aeroallergen sensitization and chronic spontaneous urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022, 39:121-5. [10.5114/ada.2022.113805](https://doi.org/10.5114/ada.2022.113805)
- Chen Q, Yang X, Ni B, Song Z: Atopy in chronic urticaria: an important yet overlooked issue. *Front Immunol*. 2024, 15:1-14. [10.3389/fimmu.2024.1279976](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1279976)
- 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. [10.1186/s13225-020-00461-x](https://doi.org/10.1186/s13225-020-00461-x)
- Lote S, Gupta SB, Poulouse D, et al.: Role of the skin prick test in urticaria patients. *Cureus*. 2022, 14:1-7. [10.7759/cureus.21818](https://doi.org/10.7759/cureus.21818)
- Arlian LG, Platts-Mills TA: The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2001, 107:406-13. [10.1067/mai.2001.115670](https://doi.org/10.1067/mai.2001.115670)
- Jorge Neto J, Croce J, Baggio D: Ácaros da poeira domiciliar da cidade de São Paulo - nota prévia. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 1980, 2:140-5.
- Patel G, Saltoun C: Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019, 40:566-8. [10.2500/aap.2019.40.4248](https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4248)
- Tezcan D, Uzuner N, Sule Turgut C, Karaman O, Köse S: Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. *Allergol Immunopathol*. 2003, 31:226-30.
- Oncham S, Udomsubpayakul U, Laisuan W: Skin prick test reactivity to aeroallergens in adult allergy clinic in Thailand: a 12-year retrospective study. *Asia Pac Allergy*. 2018, 8:1-8. [10.5415/apallergy.2018.8.e17](https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e17)
- Xing DR, Wen TH, Yu YL, Wei ZP, Li YM, Han T: Urticaria in relation to mite sensitivity and immunotherapy with Injection Dermatophagoides farinae. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*. 2008, 26:422-7.
- Lodi A, Di Berardino L, Chiarelli G, Betti R, Bencini PL, Agostoni A, Crosti C: Chronic urticaria and allergy to Acari. Experience with a specific desensitization therapy. *G Ital Dermatol Venereol*. 1990, 125:187-9.
- Kasperska-Zajac A, Brzoza Z: Remission of chronic urticaria in the course of house dust mite immunotherapy--mere coincidence or something more to it? *Vaccine*. 2009, 27:7240-1. [10.1016/j.vaccine.2009.08.076](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.08.076)
- Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980, 60:44-7. [10.2340/0001555924447](https://doi.org/10.2340/0001555924447)
- Bousquet J, Toumi M, Sousa-Pinto B, et al.: The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) approach of value-added medicines: as-needed treatment in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022, 10:2878-88. [10.1016/j.jaip.2022.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.020)
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2024/2024). <http://www.ginasthma.org>.
- Kulthanan K, Wachirakaphan C: Prevalence and clinical characteristics of chronic urticaria and positive skin prick testing to mites. *Acta Derm Venereol*. 2008, 88:584-8. [10.2340/00015555-0546](https://doi.org/10.2340/00015555-0546)
- Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, Karaayvaz M: Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004, 14:50-4.

26. Mahesh PA, Kushalappa PA, Holla AD, Vedanthan PK: House dust mite sensitivity is a factor in chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005, 71:99-101. [10.4103/0378-6523.13993](#)
27. Chong AC, Chwa WJ, Ong PY: Aeroallergens in atopic dermatitis and chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022, 22:67-75. [10.1007/s11882-022-01033-2](#)
28. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF: Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*. 2011, 21:349-53. [10.1684/ejd.2011.1285](#)
29. Koirala S, Paudel U, Pokhrel DB, Parajuli S: Skin prick test positivity in chronic urticaria. *J Nepal Health Res Counc*. 2021, 18:615-8. [10.33314/jnhrc.v18i4.2423](#)
30. Shalom G, Magen E, Dreier J, et al.: Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. *Br J Dermatol*. 2017;177, 96-7. [10.1111/bjd.15347](#)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo fisiopatogênico da UCE ainda não está completamente elucidado, porém é crescente o reconhecimento do papel da sensibilização aos APD e do aumento da prevalência de doenças atópicas em pacientes portadores de UCE. A sensibilidade aos ácaros nos pacientes com UCE tem sido frequentemente encontrada na prática clínica e é identificada através do SPT, um teste rápido, de fácil realização e de baixo custo que possui uma alta sensibilidade na identificação da presença de anticorpos IgE específicos para alérgenos.

As doenças alérgicas são um problema de saúde global que afetam a qualidade de vida dos pacientes nos aspectos relacionados ao sono, escola, trabalho e vida social. A etiologia das doenças alérgicas são complexas e resultam de fatores genéticos e sua interação com o ambiente, sendo a sensibilização alérgica o maior fator de risco para o seu desenvolvimento.

Este estudo encontrou acentuada positividade do SPT aos APD nos pacientes com UCE. Uma boa parcela desses pacientes apresentou presença de atopias. Esta sensibilização sugere que a história clínica de atopia e a sensibilização aos APD podem ser um biomarcador que demonstra a associação entre o desenvolvimento de inflamação T2 e UCE.

A descoberta e compreensão dos mecanismos patogênicos na UCE representam uma premissa para o desenvolvimento de terapias imunológicas seguras e eficazes ao tratamento direcionado para a UCE, principalmente nos casos de manifestações severas e refratária às terapias disponíveis.

O tratamento da UCE é especialmente desafiador porque, na maioria dos casos, a causa subjacente não é clara. A classificação clínica atual baseia-se na duração e frequência dos sintomas e não no fenótipo específico individualizado. A partir de um maior conhecimento a respeito da fisiopatogenia da doença e da contribuição da inflamação T2 na UCE, há perspectiva de estabelecimento de um fenótipo específico que pode caracterizar um subgrupo de pacientes com UCE.

A caracterização de uma sensibilização alérgica dessa forma, pode impactar positivamente no tratamento de um subgrupo de pacientes e facilitar a prevenção, diagnóstico, e manejo da urticária, particularmente em termos de afastamento do alérgeno causador da doença e no emprego de novas terapias atualmente não utilizadas na UCE, como ITA e uso de imunobiológicos com novos alvos terapêuticos havendo perspectivas de um tratamento mais efetivo para um subgrupo de pacientes com UCE.

REFERÊNCIAS

- ARLIAN, L. G.; PLATTS-MILLS, T. A. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 107, suppl. 3, p. 406-413, Mar. 2001.
- 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.
- AUGEY, F. et al. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. **Eur J Dermatol**, Montrouge, v. 21, n. 3, p. 349-353, May/June, 2011.
- BAINS, P.; DOGRA, A. Skin prick test in patients with chronic allergic skin disorders. **Indian J Dermatol**, Mumbai, v. 60, n. 2, p. 159-164, Mar./Apr. 2015.
- BAN, G. Y. et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. **Korean J Intern Med**, Seoul, v. 29, n. 6, p. 800-806, Nov. 2014.
- BERGMANN, K. C.; ALTRICHTER, S.; MAURER, M. Benefit of benralizumab treatment in a patient with chronic symptomatic dermographism. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 33, n. 11, p. 413-415, Nov. 2019.
- BERNSTEIN, J. A. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 133, n. 5, p. 1270-1277, May 2014.
- BORZOVA, E.; GRATTAN, 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.
- BOUSQUET, J. et al. The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) approach of value-added Medicines: as-needed treatment in allergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 10, n. 11, p. 2878-2888, Nov. 2022.
- 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.
- CALISKANER, Z. et al. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. **J Invest Allergol Clin Immunol**, Barcelona, v. 14, n. 1, p. 50-54, Jan. 2004.
- CHEN, Q. et al. Atopy in chronic urticaria: an important yet overlooked issue. **Front Immunol**, Lausanne, v. 15, n. 2, p. 1-14, Feb. 2024.
- CHEN, Q. et al. Basophil CD63 expression in chronic spontaneous urticaria: correlation with allergic sensitization, serum autoreactivity and basophil reactivity. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Amsterdam, v. 31, n. 3, p. 463-468, Mar. 2017.
- CHONG, A. C.; CHWA, W. J.; ONG, P. Y. Aeroallergens in atopic dermatitis and chronic urticaria. **Curr Allergy Asthma Rep**, Philadelphia, v. 22, n. 7, p. 67-75, July 2022.

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.

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.

DEEKS, E. D.; BRUSSELLE, G. Reslizumab in eosinophilic asthma: a review. **Drugs**, New York, v. 77, n. 7, p. 777-784, May 2017.

ESMAEILZADEH, H. et al. Investigating the association of atopy and aeroallergen sensitization and chronic spontaneous urticaria. **Postepy Dermatol Alergol**, Poznań, v. 39, n. 1, p. 121-125, Feb. 2022.

FARROKHI, S. et al. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity. **Iran J Allergy Asthma Immunol**, Iran, v. 14, n. 2, p. 133-138, Apr. 2015.

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.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global strategy for asthma management and prevention**. 2024. Disponível em: www.ginasthma.org. Acesso em: 20 jun. 2024.

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.

HANIFIN, J. M. Type I hypersensitivity diseases of the skin: divergent aspects of urticaria and atopic dermatitis. **Ann Allergy**, McLean, v. 39, n. 3, p. 153-160, Sep. 1977.

HANIFIN, J. M.; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. **Acta Derm Venereol**, Stockholm, v. 60, suppl. 92, p. 44-47, Nov. 1980.

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.

JORGE NETO, J.; CROCE, J.; BAGGIO, D. Ácaros da poeira domiciliar da cidade de São Paulo - nota prévia. **Rev Bras Alergia Immunopatol**, São Paulo v. 2, s/n, p. 140-145, 1980.

KASPERSKA-ZAJAC, A. Exacerbation of chronic urticaria in the course of house dust mite immunotherapy. **Hum Vaccin**, Georgetown, v. 7, n. 4, p. 417-418, Apr. 2011.

KASPERSKA-ZAJAC, A.; BRZOZA, Z. Remission of chronic urticaria in the course of house dust mite immunotherapy--mere coincidence or something more to it? **Vaccine**, Guildford, v. 27, n. 5, p. 7240-7241, Dec. 2009.

KATHURIA, P. C.; RAI, M. Combination therapy of omalizumab with house dust mite immunotherapy in chronic spontaneous urticaria associated with sensitization to dust mites-case series. **Indian J Case Reports**, India, v. 7, n. 11, p. 469-472, Nov. 2021.

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. 1294-12302, May 2015.

KIM, B. R. et al. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: a nationwide population – based study. **J Dermatol**, London, v. 4,n. 1, p. 10-16, Jan. 2018.

KIM, T. E. et al. Comparison of skin prick test results between crude allergen extracts from foods and commercial allergen extracts in atopic dermatitis by double-blind placebo-controlled food challenge for milk, egg, and soybean. **Yonsei Med J**, Korea, v. 43, n. 5, p. 613-620, Oct. 2002.

KOIRALA, S. et al. Skin prick test positivity in chronic urticaria. **J Nepal Health Res Counc**, Kathmandu, v. 18, n. 4, p. 615-618, Jan. 2021.

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

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.

KULTHANAN, K. et al. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. **J Dermatol**, London, v. 35, n. 6, p. 330-335, June 2008.

KULTHANAN, K.; WACHIRAKAPHAN, C. Prevalence and clinical characteristics of chronic urticaria and positive skin prick testing to mites. **Acta Derm Venereol**, Stockholm, v. 88, n. 6, p. 584-588, June 2008.

LEE, J. K.; SIMPSON, R. S. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. **J Allergy Clin Immunol Pract**, New York, v. 7, n. 5, p. 1659-1661, May/June 2019.

LODI, A. et al. Orticaria cronica e allergia agli acari. Esperienze con una terapia iposensibilizzante specifica [Chronic urticaria and allergy to Acari. Experience with a specific desensitization therapy]. **G Ital Dermatol Venereol**, Torino, v. 125, n. 5, p. 187-189, May 1990.

LOTE, S. et al. Role of the skin prick test in urticaria patients. **Cureus**, Palo Alto, v. 14, n. 2, p. 1-7, Feb. 2022.

MAGERL, M. et al. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. **J Dtsch Dermatol Ges**, Berlin, v. 16, n. 4, p. 477-478, Apr. 2018.

MAHESH, P. A. et al. House dust mite sensitivity is a factor in chronic urticaria. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, Vellore, v. 71, n. 2, p. 99-101, Mar./Apr. 2005.

- 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. 2020.
- 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. 2017.
- MAURER, M. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. **Allergy**, Copenhagen, v. 60, n. 3, p. 317-330, Mar. 2011.
- NASSIF, A. Is chronic urticaria an atopic condition? **Eur J Dermatol**, Oxford, v. 17, n. 6, p. 545-546, Nov./Dec. 2007.
- NUMATA, T.; YAMAMOTO, S.; YAMURA, T. The role of mite allergen in chronic urticaria. **Ann Allergy**, McLean, v. 43, n. 6, p. 356-358, Dec. 1979.
- NUMATA, T.; YAMAMOTO, S.; YAMURA, T. The role of mite, house dust and Candida allergens in chronic urticaria. **J Dermatol**, London, v. 7, n. 3, p. 197-202, June 1980.
- O'DONNELL, B. F. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 136, n. 2, p. 197-201, Feb. 1997.
- ONCHAM, S.; UDOMSUBPAYAKUL, U.; LAISUAN, W. Skin prick test reactivity to aeroallergens in adult allergy clinic in Thailand: a 12-year retrospective study. **Asia Pac Allergy**, Seoul, v. 8, n. 2, p. 1-8, Apr. 2018.
- PATEL, G.; SALTOUN, C. Skin testing in allergy. **Allergy Asthma Proc**, Providence, v. 40, n. 6, p. 366-368, Nov. 2019.
- 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.
- 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.
- ROSARIO, N. A. Sensibilización al ácaro *Blomia tropicalis* en pacientes con alergia respiratoria [Sensitization to the acarus *Blomia tropicalis* in patients with respiratory allergy]. **Rev Alerg**, Mexico, v. 39, n. 5, p. 96-100, Se./Oct. 1992.
- ROSMAN, Y. et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 81, n. 1, p. 129-135, July 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.

SARINHO, E. et al. Sensibilização aos ácaros domésticos em crianças atópicas e não-atópicas de Recife, PE, Brasil. **Rev Bras Alergia Imunopatol**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 105-113, maio/jun. 2000.

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.

SERHAN, N. et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. **Nat Immunol**, New York, v. 20, n. 11, p. 1435-1443, Nov. 2019.

SHALOM, G. et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 177, n. 4, p. 96-97, Oct. 2017.

SILVA, E. G.; RIBEIRO, J. L.; CAMPOS, M. R. C. Perfil de sensibilização a alérgenos prevalentes em clínica especializada de Catalão, Goiás. **Arq Asma Alerg Imunol**, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 299-304, jul./set. 2017.

SOARES, F. A. et al. Perfil de sensibilização a alérgenos domiciliares em pacientes ambulatoriais. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 25-28, jan./fev. 2007.

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.

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.

TEZCAN, D. et al. Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. **Allergol Immunopathol**, Singapore, v. 31, n. 4, p. 226-230, July 2003.

WERFEL, T. et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 136, n. 1, p. 96-103, July 2015.

WHITMAN, C. **O jovem Martin Luther King**. 4 ed. São Paulo: Nova Alexandria, 2013. p. 156.

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.

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.

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.

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:** 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

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 extrínseca da cascata de coagulação na UCE) D- dímero. 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, 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

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 Hipersensibilidade 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: 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

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 Salavterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salavterra 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 punções (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.

Para isso, será utilizado o **prick-test** é considerado seguro, mas é possível que durante a realização da pesquisa ocorram irritações na pele. Caso aconteça algo errado, você pode pedir aos seus pais ou você mesmo pode nos procurar.

Nesta pesquisa também existem coisas boas ! Através da sua participação, será possível Com a sua participação nessa pesquisa será possível: “1 – Fazer o teste de alergia na pele (prick test) e os exames de sangue com todo material sem custos, e; 2 – Ao término da pesquisa você poderá saber se sua urticária está associada a outras doenças alérgicas e que poderá ajudar no seu tratamento”.



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 Endereco: 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 – Banco de Dados

PACIENTES UCE		SPT			ATOPIAS	SEXO	IDADE
N	ATÓPICO	DP	DF	BT			
1	2	2	2	2		2	61
2	1	2	2	2	Asma	1	41
3	2	2	2	2		1	50
4	1	2	2	2	Rinite	1	52
5	1	2	2	2	Rinite	2	55
6	2	2	2	2		1	46
7	1	1	1	2	Rinite	1	24
8	1	1	2	2	Rinite	2	12
9	2	1	1	1		2	21
10	2	1	1	2		1	22
11	2	1	1	2		1	35
12	1	1	1	2	Rinite	1	31
13	2	1	1	1		1	60
14	2	2	2	2		1	39
15	2	2	2	2		1	46
16	2	1	1	2		1	43
17	2	2	2	2		1	56
18	2	1	1	2		1	78
19	2	2	2	2		1	12
20	1	1	1	1	Rinite	1	27
21	1	2	2	2	Rinite	1	19
22	1	1	1	2	Rinite	1	69
23	2	2	2	2		2	59
24	2	1	1	2		2	45
25	1	1	1	1	Rinite	2	41
26	2	2	2	2		1	45
27	1	1	1	1	Rinite	1	38
28	1	2	2	2	Rinite	1	47
29	2	2	2	2		1	29
30	1	1	2	1	Rinite	1	27
31	2	1	1	2		2	36
32	1	1	1	1	Rinite	2	38
33	1	1	1	1	Rinite	1	24
34	2	2	2	2		1	39
35	2	2	2	2		2	26
36	2	2	2	2		2	23
37	2	2	2	2		1	56
38	1	2	2	2	Rinite	1	34
39	2	2	2	2		1	24
40	2	2	2	2		1	14
41	2	2	2	2		1	29
42	2	1	2	2		1	39
43	1	1	1	2	Rinite	1	31
44	1	1	1	1	Rinite	2	18
45	2	2	2	2		2	72
46	2	2	2	2		2	63
47	2	2	2	2		1	44
48	2	2	2	2		2	44
49	2	2	2	2		2	76

ATÓPICO	
1 = Sim	
2 = Não	

ACAROS	
1 = Positivo	
2 = Negativo	

SEXO	
1 = Feminino	
2 = Masculino	

PACIENTES UCE		SPT			ATOPIAS	SEXO	IDADE
N	ATOPICO	DP	DF	BT			
50	2	1	1	1		2	42
51	1	1	1	1	Rinite	1	43
52	2	2	2	2		1	35
53	1	1	1	1	Asma	1	23
54	1	1	1	1	Asma	2	53
55	1	2	2	2	Rinite	2	25
56	2	2	2	2		2	36
57	2	1	1	1		1	50
58	1	2	2	2	Rinite	1	60
59	1	1	1	1	Rinite	1	25
60	2	1	1	1		1	51
61	2	2	2	2		1	73
62	1	1	1	1	Rinite	1	66
63	2	2	2	2		1	18
64	2	2	2	2		1	23
65	1	1	2	2	Rinite	1	49
66	1	2	2	2	Rinite	1	22
67	1	2	2	2	Asma	2	33
68	1	1	1	2	Rinite	1	34
69	2	2	2	2		1	49
70	2	2	2	2		2	52
71	2	2	2	2		1	24
72	1	1	1	1	Rinite	1	46
73	1	2	2	2	Rinite	2	50
74	2	2	2	2		1	41
75	1	2	2	2	Rinite	1	24
76	2	2	1	1		1	33
77	2	2	2	2		1	33
78	1	1	1	2	Rinite	2	14
79	1	1	1	1	Rinite	2	16
80	1	1	1	1	Rinite	2	39
81	2	2	2	2		2	35
82	2	2	2	2		1	53
83	2	2	2	2		2	52
84	2	2	2	2		1	65
85	1	2	2	2	Rinite	1	53
86	2	2	2	2		1	19
87	2	2	2	2		1	68
88	1	2	2	2	Rinite	1	36
89	1	2	2	2	Dermatite	1	72
90	1	1	1	1	Rinite	1	39
91	2	2	2	2		1	53
92	1	2	2	2	Rinite	1	48
93	2	2	2	2		1	30
94	2	2	2	2		2	23
95	1	1	2	1	Rinite	1	14
96	2	1	2	2		1	70
97	1	2	2	2	Rinite	1	39
98	2	1	1	1		1	59

ATOPICO	
1 = Sim	
2 = Não	

ACAROS	
1 = Positivo	
2 = Negativo	

SEXO	
1 = Feminino	
2 = Masculino	

PACIENTES UCE N	ATOPICO	DP	SPT DF	BT	ATOPIAS	SEXO	IDADE
99	1	1	1	2	Rinite	2	58
100	1	2	2	2	Rinite	1	42
101	2	1	1	1		2	50
102	2	2	2	2		1	34
103	1	1	1	1	Dermatite	1	30
104	2	1	1	1		1	57
105	1	1	1	1	Rinite	1	31
106	1	2	2	2	Rinite	1	29
107	1	1	1	1	Rinite	1	19
108	2	2	2	2		2	73
109	2	2	2	2		1	65
110	1	1	1	1	Rinite	1	73
111	2	1	2	1		2	12
112	2	1	1	1		1	43
113	2	2	2	2		1	58
114	2	2	2	2		1	24
115	2	2	2	2		1	74
116	1	1	1	1	Rinite	1	22
117	2	2	2	2		1	34
118	2	1	1	1		1	59
119	2	1	1	1		1	50
120	1	2	2	2	Rinite	1	52
121	2	1	1	1		1	27
122	2	2	2	2		2	25
123	1	2	2	2	Rinite	1	57
124	2	2	2	2		1	34
125	2	2	2	2		1	36
126	2	2	2	2		1	36
127	1	1	1	1	Rinite	1	42

ATOPICO
1 = Sim
2 = Não

ACAROS
1 = Positivo
2 = Negativo

SEXO
1 = Feminino
2 = Masculino