



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos

**Estimativa de custos relacionados a urticária crônica em tratamento
ambulatorial especializado**

Rio de Janeiro

2019

Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos

**Estimativa de custos relacionados a urticária crônica em tratamento ambulatorial
especializado**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Chigres Kuschnir

Coorientador: Prof. Dr. Prof. Dr. Eduardo Costa de Freitas Silva

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

S237 Santos, Priscilla Filippo Alvim de Minas.
Estimativa de custos relacionados a urticária crônica em tratamento ambulatorial
especializado / Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos – 2019.
75f.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Chigres Kuschnir.
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Costa de Freitas Silva.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade
de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Urticária - Teses. 2. Omalizumab. 3. Antagonistas dos Receptores
Histamínicos. 4. Angioedema. 5. Custos e Análise de Custo. I. Kuschnir, Fabio
Chigres. II. Silva, Eduardo Costa de Freitas. III. Universidade do Estado do Rio de
Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 61 (0.034.1)

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos

**Estimativa de custos relacionados a urticária crônica
em tratamento ambulatorial especializado**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 28 de novembro de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Chigres Kuschnir
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Costa de Freitas Silva
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dra. Luna Azulay Abulafia
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Flávio Roberto Sztajnbok
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Dina e Silvio, pelo amor incondicional, base forte, pelo tempo dedicado para a minha formação e incentivo eterno.

Ao meu marido Luiz Augusto e as minhas filhas Beatriz e Luiza pelo seu amor e compreensão durante este período.

A minha irmã Patricia pelo apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Eduardo Costa, pelo incentivo e estímulo na área docente. Obrigada pela oportunidade de me aceitar como mestranda do Serviço de Alergia e Imunologia do HUPE/PPC/UERJ.

Ao meu orientador, Prof. Fábio Kuschnir, pelo incentivo e pela transmissão de conhecimentos durante este período de aprendizado.

A querida amiga Dra. Gabriela Dias por toda a sua dedicação, paciência, apoio, tempo e incentivo na participação deste trabalho.

Ao Dr. Saint Clair pela disponibilidade e por todo o auxílio nas análises estatísticas.

A querida amiga Dra. Cinthya Yumi pelo apoio durante todo o período do mestrado.

Ao Dr. Sergio Duarte Dortas Júnior pelo auxílio nas buscas bibliográficas.

Aos professores, mestrandos, doutorandos, médicos, médicos-residentes, pós-graduandos e demais profissionais técnico-administrativos do Serviço de Alergia-Imunologia, pela colaboração nas diversas etapas da realização deste projeto.

Aos pacientes e seus familiares que se disponibilizaram a colaborar.

O rio atinge seus objetivos porque aprendeu a contornar obstáculos.

Lao Tsé

RESUMO

SANTOS, Priscilla Filippo Alvim de Minas. **Estimativa de custos relacionados a urticária crônica em tratamento ambulatorial especializado.** 2019. 75f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A urticária crônica (UC) afeta 1% da população, sendo mais frequente em adultos, especialmente mulheres de meia-idade. Apesar da baixa mortalidade, apresenta alta morbidade, grande impacto na qualidade de vida e custos econômicos pouco conhecidos em nosso país. O objetivo deste trabalho foi avaliar os custos associados à UC em nosso meio, tanto o custo direto, relacionado à utilização de recursos médico-hospitalares e medicamentosos; quanto o indireto, relacionado ao absenteísmo laborativo e escolar em pacientes acompanhados em ambulatório especializado. Trata-se de um estudo longitudinal descritivo de pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) e/ou urticária crônica induzida (UCInd), que compareceram a pelo menos quatro consultas em um ambulatório especializado durante 12 meses. Foram excluídos aqueles com outros sinais/sintomas cutâneos e aqueles que interromperam o tratamento. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, tipo de urticária, tempo de doença e acompanhamento, *Urticaria Activity Score* (UAS), *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-QoL), todos os medicamentos usados no tratamento da UC e dados sobre custos diretos e indiretos do tratamento foram coletados em cada visita. As variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliadas pelo teste t Student ou ANOVA, com teste post-hoc de Tukey. Os resultados associados ao custo total da UC foram submetidos para análise multivariada por regressão linear para avaliação no impacto sobre a renda familiar, escolaridade e gravidade de doença sobre o custo total. De novembro de 2016 à dezembro de 2018 foram incluídos 68 pacientes, sendo que onze descontinuaram o tratamento e dois receberam alta, sendo excluídos do estudo. Foram avaliados 55 pacientes dos quais 44 (80%) eram do gênero feminino, 43 (78%) adultos e 12 (22%) crianças/adolescentes, com média de idade de 40 anos (DP \pm 20,30). Trinta e oito (69%) brancos e 17 (31%) pardos/negros. A média de duração da doença foi de 66 meses (DP \pm 37,00) até a primeira consulta, a média do tempo de diagnóstico médico da UC, 24 meses (DP \pm 13,00) e tempo de acompanhamento de 18 meses (DP \pm 12,00). Vinte e quatro pacientes (43%) apresentaram UCE isolada, 21 (38%) UCE associada a UCInd e 10 (18%) UCInd isolada. Angioedema foi observado em 24 (43%) pacientes. A renda familiar média era de US\$ 1,428.09 (R\$ 0,00-9,045.22; DP \pm 1,571.70). O custo total das consultas médicas ambulatoriais/urgências e não médicas foram de US\$ 3,838.17 (US\$ 69.79 paciente-ano; DP \pm 112.09). O custo com exames complementares foi de US\$ 6,607.39 (US\$ 120.13 paciente-ano; DP \pm 63.81) e o dos medicamentos foi de US\$ 174,697.58 (US\$ 3,176.31 paciente-ano; DP \pm 6,271.71). Destes, US\$ 141,582.91 foram gastos com o omalizumabe em 12 pacientes (média US\$ 2,574.23 paciente-ano; DP \pm 5,925.58). O custo com transporte foi de US\$ 3,755.69 (US\$ 68.28 paciente-ano; DP \pm 77.00). O custo total do absenteísmo de US\$ 21,125.84 (US\$ 384.10 paciente-ano; DP \pm 2,127.01). O custo total da urticária crônica/ano foi de US\$ 210,024.67 e a média por paciente/ano foi de US\$ 3,818.62 paciente-ano (DP \pm 7,101.74). A UC tem um custo significativo para a população estudada, sendo a maior parcela decorrente de custos diretos. Os altos custos das medicação, principalmente com uso do omalizumabe, resultam na maior carga econômica para os pacientes com UC. Quanto maior a escolaridade, a renda familiar e a gravidade da doença, maior o custo da UC.

Palavras-chave: Urticária. Omalizumab. Antagonistas dos Receptores Histamínicos. Custos e análise de custo.

ABSTRACT

SANTOS, Priscilla Filippo Alvim de Minas. **Estimated costs related to chronic urticaria in specialized outpatient treatment.** 2019. 75f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Chronic urticária (CU) affects 1% of the population, being more frequent in adults, especially middle-aged women. Despite the low mortality, it has high morbidity, great impact on quality of life and little known economic costs in our country. The aim of this study was to evaluate the costs associated with CU in our country, both the direct cost, related to the use of medical and hospital resources; as the indirect, related to the work and school absenteeism in patients followed in specialized ambulatory. This is a descriptive longitudinal study of patients with chronic spontaneous urticarial (CSU) and or chronic inducible urticarial (CIndU) who attended at least four consultations in a specialized outpatient clinic for 12 months. Those with other skin signs/symptoms and those who discontinued treatment were excluded. The following variables were analyzed: gender, age, type of urticarial, duration of disease and follow-up Urticaria Activity Score (UAS), Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-QoL), all medications used to treat UC, and data on direct and indirect treatment costs were collected at each visit. Continuous variables with normal distribution were evaluated by Student's test of ANOVA, with Tukey's post-hoc test. The results related to the total cost of CU were submitted to multivariate linear regression analysis to assess the impact on family income, education and disease severity on the total cost. From November 2016 to December 2018, 68 patients were included; eleven discontinued treatment and two were discharged and excluded from the study. We evaluated 55 patients, of whom 44 (80%) were female, 43 (78%) adults and 12 (22%) children/adolescents, with a mean age of 40 years (SD \pm 20,30), 38 (69%) white and 17 (31%) brown/black. The mean duration of the disease was 66 months (SD \pm 37,00) and medical diagnosis time at CU was 24 months (SD \pm 13,00) and follow-up time was 18 months (SD \pm 12,00). Twenty-four patients (43%) was diagnosed with CSU, 21 (38%) with CSU associated to CIndU and 10 (18%) isolated CIndU. Angioedema was observed in 24 (43%) patients. The average family income was US\$ 1,428.09 (US\$ 0,00 – 9,045.22; SD \pm 1,571.70). The total cost of outpatient/emergency and non-medical appointments was US\$ 3,838.17 (US\$ 69.79 patient-year; SD \pm 112.09). The cost of complementary exams was US\$ 6,607.39 (US\$ 120.13 patient-year; SD \pm 63.81) and the cost of medication was US\$ 174,697.58 (US\$ 3,176.31 patient-year; SD \pm 6,271.71), of which US\$ 141,582.91 was spent on omalizumab in 12 patients (mean US\$ 2,574.23 patient-year; SD \pm 5,925.58). The cost of transportation was US\$ 3,755.69 (US\$ 68.28 patient-year; SD \pm 77.00). The total cost of absenteeism was US\$ 21,125.84 (US\$ 384.10 patient-year; SD \pm 2,127.01). The total cost of chronic urticária-year was US\$ 210,024.67 and the average per patient-year was US\$ 3,818.62 patient-year (SD \pm 7,101.74). Conclusion: CU has a significant cost for the population studied, with the largest share resulting from direct costs. The cost of medications, especially with the use of omalizumab, result in the greatest economic burden for patients with CU. The higher the education, family income and the severity of the disease, the higher the cost of UC.

Keywords: Urticaria. Omalizumab. Histamine Receptor Antagonists. Costs and cost analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Urticas.....	16
Figura 2 - Angioedema.....	17
Figura 3 - Diagrama de Tornado	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Unidades de custo.....	30
Quadro 2 - Fontes para valoração de consultas, atendimentos de urgência, internações e exames complementares.....	31
Quadro 3 - Fontes para valoração de medicamentos usados para urticária crônica	31
Quadro 4 - Fontes para valoração de custos de transporte	31
Quadro 5 - Fontes para quantificação do absenteísmo e valoração de seus custos	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas	35
Tabela 2 - Resultado das unidades de custo	37
Tabela 3 - Custos totais da urticária crônica.....	37
Tabela 4 - Análise bivariada dos custos totais.....	38
Tabela 5 - Análise multivariada.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CU2QoL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
EUA	Estados Unidos da América
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
PPC	Policlínica Piquet Carneiro
QV	Qualidade de vida
R\$	Real, unidade monetária brasileira
SUS	Sistema Único de Saúde
UAS	Urticaria Activity Score
UAS7	UAS diário nos 7 dias que antecedem a próxima consulta
UCE	Urticária crônica espontânea
UCInd	Urticária crônica induzida
UCT	<i>Urticaria Control Test</i>
UCTc	<i>Urticaria Control test</i> versão curta
UCTe	<i>Urticaria Control test</i> versão estendida
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
US\$	Dólar americano, unidade monetária norte-americana
UPT	Urticária de Pressão Tardia

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 REVISÃO DE LITERATURA	15
1.1 Urticária Crônica	15
1.1 Estudos de custo de doença	19
1.2 Por que estudar custos da urticária crônica?	24
1.3 Justificativa	26
2 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3 MÉTODO	28
3.1 Critérios de inclusão	28
3.2 Critérios de exclusão	28
3.3 Coleta de dados	28
3.4 Unidades de custo	30
3.5 Método de valoração das unidades de custo	30
3.6 Análise estatística	32
4 ASPECTOS ÉTICOS	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	40
7 AVALIAÇÃO DAS DIFICULDADES OPERACIONAIS E EXPERIMENTAIS	45
CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A – Termo de assentimento livre e esclarecido	51
APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido	52
APÊNDICE C – Instrumento de coleta: Custos relacionados a UC em Serviço Especializado	53
ANEXO A – Questionário de qualidade de vida na Urticária Crônica	55
ANEXO B – <i>Urticaria Activity Score</i> diário e nos 7 dias que antecedem a próxima consulta	57
ANEXO C – <i>Urticaria Control Test</i>	58
ANEXO D – Aprovação pelo Comitê de Ética	59

INTRODUÇÃO

A urticária é uma das doenças de pele mais frequente. A urticária crônica (UC) é uma enfermidade caracterizada pelo aparecimento de urticas eritematosas pruriginosas de tamanho e formas variáveis com duração fugaz, e/ou angioedema, com duração maior ou igual a 6 semanas (1-5).

A UC é atualmente classificada em urticária crônica espontânea (UCE) e urticária crônica induzida (UCInd). Geralmente de causas desconhecidas, a UCE caracteriza-se pelo desenvolvimento dos sintomas de forma espontânea. A UCE é o subtipo mais frequente de todas as formas de urticária não aguda. A combinação da urticária crônica espontânea e outros tipos de urticária não é incomum. A UCInd pode ser desencadeada por diversos fatores como: estímulos físicos (frio, calor, luz solar, vibração, pressão) e outros estímulos como o contato com água e o aumento da temperatura corporal. A UC também pode estar, em pequena frequência, associada a infecções e infestações parasitárias, doenças autoimunes (diabetes mellitus, vitiligo, hipo/hipertireoidismo, lúpus) e doenças auto-inflamatórias (1-5).

A prevalência na população geral é estimada entre 0,5 e 1%. Afeta mais mulheres (2:1), com pico de incidência entre 20-44 anos, embora possa acometer qualquer idade. A média de duração dos sintomas é 2 de 5 anos, podendo persistir por mais tempo. Nos casos mais graves, em combinação com urticária física, casos com angioedema associado ou teste do soro autólogo positivo, o tempo de doença pode ser maior. Ainda não está claro a proporção de pacientes que apresentarão uma recidiva da doença após a remissão. A UC tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, além de interferir as atividades diárias como lazer e trabalho. É frequente a associação com comorbidades psiquiátricas, sendo a ansiedade e a depressão as mais comuns (1-5). O estresse pode atuar como um fator precipitante e de exacerbação em alguns pacientes com UC, ao mesmo tempo, a UC também pode ser uma causa de estresse².

A UC apresenta um impacto financeiro para os pacientes, seus familiares, para o sistema de saúde e para a sociedade, pois a maioria dos pacientes necessita de medicação de uso contínuo para obter o controle dos sintomas, além de consultas médicas regulares e/ou urgência/emergência. Poucos pacientes precisam de internação. O gasto com o transporte, a ausência no trabalho e a redução da produtividade durante o trabalho gera custos indiretos com a doença^{2,3}.

O diagnóstico é clínico, baseado em uma anamnese detalhada e no exame físico. Deve-se tentar identificar a causa subjacente da UC a fim de eliminá-la, apesar de raramente ser identificada². A terapia sintomática é a base do tratamento. O tratamento é feito de acordo com as diretrizes atuais, usando anti-histamínicos não sedantes como primeira opção, para alívio dos sintomas com controle efetivo em menos de 50% dos pacientes. Os anti-histamínicos de primeira geração devem ser evitados pelos efeitos colaterais importantes, como sedação e efeitos anticolinérgicos, não sendo usados atualmente no tratamento da urticária². Como segunda linha, a dose dos anti-histamínicos é aumentada para até quatro vezes. A terceira linha terapêutica é a adição do anticorpo monoclonal anti-IgE e posteriormente associa-se aos anti-histamínicos de segunda geração a ciclosporina⁵.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Urticária Crônica

A urticária crônica (UC) apresenta uma prevalência na população geral entre 0,5 e 1%. A prevalência da UC na faixa etária pediátrica foi estimada em 0,1 a 0,3% no Reino Unido e na Espanha, a prevalência de urticária em menores de 14 anos foi referenciada em um departamento de alergia em 7%, dentre os quais 18% dos pacientes apresentavam casos crônicos. Acomete mais o sexo feminino (68%) com pico de incidência entre 20-44 anos (idade média 42 anos), embora possa estar presente em qualquer faixa etária. A média de duração dos sintomas é de 2 a 5 anos e em 20% dos pacientes pode persistir por mais de 5 anos. Nos casos mais graves, associação com angioedema e pacientes com teste do soro autólogo positivo, a duração da doença pode ser superior a este período¹⁻⁴.

A UC representa um grupo heterogêneo de doenças e é caracterizada pelo aparecimento de lesões eritematopapulalosas pruriginosas, de tamanho e formas variáveis e duração geralmente fugaz (urticas), e/ou angioedema, com duração igual ou maior que 6 semanas. Seu diagnóstico é eminentemente clínico. A urticária deve ser diferenciada de outras condições médicas em que placas, angioedema ou ambos possam aparecer como na anafilaxia, síndromes autoinflamatórias, urticária vasculite, urticária pigmentosa e angioedema mediado por bradicinina, incluindo o angioedema hereditário⁵. A urticária apresenta três características típicas: (a) edema central de tamanho variado, quase invariavelmente circundado por eritema reflexo, (b) prurido associado e às vezes sensação de queimação, (c) natureza efêmera, com pele retornando ao seu aspecto normal geralmente em 1 a 24 horas. Em 30 a 40% dos casos tem associação com angioedema. Este último é definido por edema súbito e pronunciado da derme profunda e do subcutâneo, com maior frequência de dor em relação ao prurido. Acomete frequentemente membranas mucosas e a sua resolução ocorre em torno de 72 horas, de forma mais lenta que as lesões urticariformes (5-8) (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - Urticas



Fonte: Ambulatório Urticária Crônica e Angioedema – Serviço de Alergia e Imunologia Policlínica Piquet Carneiro/UERJ.

Figura 2 - Angioedema



Fonte: Ambulatório de urticária crônica e angioedema - serviço de alergia e imunologia
Policlínica Piquet Carneiro/Uerj

A UC é atualmente classificada em urticária crônica espontânea (UCE) e urticária crônica induzida (UCInd). A UCE pode ter causas desconhecidas e, menos frequentemente, conhecidas. A UCInd pode ser desencadeada por diversos fatores como: estímulos físicos (frio, calor, luz solar, vibração, pressão) e outros estímulos como o contato com água e o aumento da temperatura corporal⁵. Na UCInd as pápulas frequentemente surgem logo após o estímulo e têm duração menor que duas horas, com exceção da urticária de pressão tardia que surge mais tardiamente e pode permanecer por horas ou até dias⁷. O dermatografismo é o tipo mais frequente, com prevalência de 2-5% da população geral. Diferentes formas de urticária induzidas podem coexistir no mesmo paciente. O dermatografismo, as urticárias ao frio e a pressão ocorrem estão associadas com frequência à urticária crônica espontânea⁷. A UC também pode estar, em pequena frequência, associada a infecções e infestações parasitárias, doenças autoimunes (diabetes mellitus, vitiligo, hipo/hipertireoidismo, lúpus) e doenças auto-inflamatórias (1-5).

A urticária crônica está associada a uma pronunciada redução da qualidade de vida dos pacientes, interferindo no sono, no trabalho e na vida social⁶. Em estudo realizado no Rio de Janeiro para avaliação da qualidade de vida utilizando o *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU2QoL), as perguntas que mostraram maior impacto na qualidade de vida foram sobre irritabilidade e vergonha das lesões⁹. Analisando a qualidade de vida (Q.V.) dos

pacientes com UC, O'Donnel et al. demonstraram que 56% dos pacientes perderam pelo menos um dia de trabalho (média de 6,4 dias/ano) devido à urticária e que a Q.V dos pacientes com UCE era comparável a dos pacientes com doença coronariana¹⁰ e pior Q.V, quando comparados a pacientes com dermatite atópica e psoríase⁹. A prevalência de autoimunidade foi observada em 30 a 50% dos casos e anticorpos anti-treioideanos observados em 25% (enquanto na população geral foi de 6%)¹¹.

A UC apresenta um impacto financeiro para os pacientes, seus familiares, para o sistema de saúde e para a sociedade, pois a maioria dos pacientes necessita de tratamento especializado contínuo que geram custos diretos e indiretos^{2,3}.

A urticária crônica constitui um grande desafio para os médicos, pois os pacientes acometidos por essa doença sentem-se frustrados devido às dificuldades no diagnóstico e tratamento e também a sua imprevisibilidade. Tais aspectos tornam a consulta longa e trabalhosa. Os pacientes têm expectativas elevadas, com grande prejuízo na qualidade de vida e uma sobrecarga emocional. Deste modo, além do já descrito custo econômico somam-se custos não quantificados relacionados ao impacto na qualidade de vida destes pacientes e para a sociedade em geral¹².

O diagnóstico é clínico. É recomendado para pacientes com UCInd, realizar os testes de provocação (como, por exemplo, o teste do cubo de gelo para urticária ao frio, teste de Warin para urticária de pressão tardia, etc)⁵.

A atividade da doença pode ser avaliada pelo UAS (*Urticaria Activity Score*) que usa um sistema de pontuação de 0 a 6, realizado no dia da consulta e o UAS 7 (pontuação de 0 a 42), baseado nos principais sinais e sintomas (urticas e prurido), documentados pelo paciente nos últimos 7 dias antes da consulta. O UAS7 também pode ser usado para avaliar a resposta ao tratamento⁵.

O controle de todas as formas de urticária crônica pode ser realizado através do questionário UCT (*Urticaria Control Test*) que classifica a doença em “mal controlada” versus “bem controlada”, com uma versão estendida composta de 8 perguntas e uma versão curta composta por 4 perguntas (pontuação de 0 a 32, com ponto de corte 12 pontos para a doença controlada)^{5,13}.

O questionário da qualidade de vida em urticária crônica (CU-Q2oL) deve ser usado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes. É composto por 23 questões, divididas em 6 escalas: prurido, impacto nas atividades diárias, problemas no sono, limitações, aparência e inchaço. A pontuação das questões varia de 0 a 5 (cinco alternativas conforme a intensidade)

e estão relacionadas às últimas 2 semanas. É realizada a soma das pontuações e transformada em uma escala de 0 a 100. Quanto maior a pontuação, pior é a qualidade de vida⁹.

O tratamento da UC tem como objetivo o controle total ou quase total dos sintomas. Os anti-histamínicos não sedantes são considerados a primeira linha de tratamento. Quando prescritos nas doses usualmente recomendadas, menos de 50% dos pacientes alcançam redução dos seus sintomas. Embora as atuais diretrizes da doença recomendem um aumento de até quatro vezes nas doses habituais quando a resposta é inadequada, um percentual de pacientes, mesmo assim, continua sem controle adequado. Como o manejo da UCE é difícil, os pacientes com doença grave sem controle requerem tratamento especializado. A opção terapêutica de terceira linha para UC é o omalizumabe (anticorpo monoclonal anti-IgE) e na quarta linha está a ciclosporina⁵. Atualmente, o omalizumabe é considerado seguro, eficaz, com diminuição na atividade da doença e melhora na qualidade de vida, porém com custo elevado^{5,11}. Os efeitos colaterais descritos são leves, tais como: rinofaringite, diarreia, cefaleia e dor no local da aplicação, embora menos comum possam ser mais graves (anafilaxia).

A ciclosporina pode apresentar como efeitos colaterais neurotoxicidade e hipertensão arterial¹¹. Terapias imunomoduladoras com menor evidência científica estão disponíveis e incluem metotrexato (utilizado em pacientes corticodependentes, na tentativa de diminuir a dose do corticoide), azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida e tacrolimus. A plasmaferese tem sido utilizada com sucesso em casos graves em centros especializados, mas tem custo elevado e alto potencial de morbidade. Os custos associados com esses tratamentos não foram avaliados formalmente¹¹.

Pacientes pediátricos com UC são tratados de forma semelhante a pacientes adultos. Um estudo realizado nos Estados Unidos por Paul Williams et al. mostrou que os pacientes menores de 12 anos de idade aumentaram o uso de medicamentos após o diagnóstico de UC, com maiores taxas de utilização de recursos de cuidados de saúde e custos mais elevados quando comparados com outros pacientes pediátricos sem urticária crônica⁴.

1.2 Estudos de custo de doença

Quando estimamos custos em saúde, três passos devem ser considerados: (i) identificação dos recursos relevantes (fonte), (ii) estimativa dos recursos consumidos (frequência) e (iii) avaliação destes recursos (valoração)¹⁴. Akobundu A et al. em seu artigo de revisão sobre os métodos para avaliar custos de doença, listou como os principais

componentes de custos: sala de emergência, custo hospitalar, custos médicos ambulatoriais, perdas de produtividade e custo laboratorial¹⁵.

O método ideal para estudos de custo deve incluir todos os pacientes e isolar adequadamente os custos específicos da doença de interesse¹⁵. Um estudo realizado nos Estados Unidos por Broder et. al. estimou um custo médio total de cuidados de saúde para pacientes com urticária crônica superior a US\$ 9,000/ano³. Acredita-se que este custo seja subestimado, pois, muitas medicações utilizadas por estes pacientes são vendidas sem prescrição médica, particularmente os anti-histamínicos. Um estudo com coleta de dados primários, como o nosso, tem a vantagem de aumentar a chance de incluir tais custos.

Os resultados de estudos de custo de doença podem fornecer dados de entrada para outras avaliações econômicas (análises de custo-efetividade, custo-utilidade e impacto orçamentário), além de poder destacar para o público e os formuladores de políticas de saúde a importância relativa de determinadas condições de saúde no universo de agravos prevalentes num país ou região¹⁶.

Os estudos de custo podem auxiliar na compreensão da importância dos problemas de saúde, descrevendo seu impacto nos recursos de saúde e na produtividade do trabalho¹⁶.

A saúde dos funcionários é um dos principais focos das corporações ao redor do mundo, pois os empregadores entendem que seu maior ativo é o capital humano. A maioria dos estudos iniciais nos Estados Unidos da América (EUA) tiveram como foco os custos diretos para os empregadores. Muitas empresas estão cada vez mais preocupadas com os custos indiretos da saúde, especialmente os relacionados a perda de produtividade. A produtividade dos funcionários inclui o tempo de afastamento do trabalho (absenteísmo, invalidez) e também a redução na produtividade do trabalho, conhecida como presenteísmo. O absenteísmo é facilmente acompanhado pelo tempo de afastamento do trabalho, mas o presenteísmo continua sendo um custo oculto para muitos empregadores, pois tem difícil mensuração¹⁷.

Existem dois tipos de presenteísmo: o primeiro tipo é devido a uma doença aguda, como uma gripe ou um resfriado e o outro é devido a uma condição crônica e contínua, como a artrite ou a urticária. No primeiro caso, os funcionários têm a opção de comparecer ou não ao trabalho em um dia em que não se sintam bem. Alguns fatores podem influenciar essa decisão, como, por exemplo, a disponibilidade de tratamento efetivo para os sintomas ou as exigências impostas a eles no dia de trabalho. No caso de condições crônicas, os funcionários podem precisar trabalhar mesmo com a deficiência¹⁷.

Os estudos sobre custos de doença são análises descritivas que têm como objetivo avaliar o ônus econômico de problemas de saúde na população em geral. Podem auxiliar na compreensão da importância dos problemas de saúde, priorizando pesquisas de prevenção e de opções de políticas de saúde. Estes estudos descrevem o impacto nos recursos de cuidados na saúde e na produtividade do trabalho¹⁶.

Os estudos de custo de doença também podem ter como objetivo estimar um ou dois tipos de custo: custos totais ou incrementais. Os custos totais da doença fornecem estimativas da despesa total com cuidados de saúde de pessoas diagnosticadas com a doença, enquanto os custos incrementais estimam o aumento dos custos que é atribuível unicamente à presença da doença¹⁵. Costa E et al. em estudo de custo de asma, estimou o custo incremental relacionado a rinite alérgica e ao tratamento de infecções respiratórias em pacientes com asma tratados no mesmo cenário que no nosso estudo¹⁸.

Os custos tangíveis são definidos como reduções nas possibilidades de consumo que são ocasionadas pela ocorrência de doença nas populações. Os custos diretos refletem os recursos para o diagnóstico, tratamento e manejo da doença. Estes são traduzidos em valores monetários. Modelos teóricos sugerem que a soma dos custos diretos e da perda de produtividade pode fornecer um valor aproximado do verdadeiro valor de prevenir um problema de saúde particular. Os custos intangíveis, não costumam ser monetizados porque as avaliações objetivas desses impactos raramente estão disponíveis, estão relacionados com perdas na qualidade e na duração da vida¹⁶.

A classificação mais corrente na área de economia da saúde segmenta os componentes do custo total em três categorias: os custos diretos (médicos e não médicos), os custos indiretos e custos intangíveis (que não conseguimos valorar, como, por exemplo, o impacto na qualidade de vida)¹⁹.

Os custos de doença incluem os custos diretos e indiretos. Os custos médicos diretos incluem internação hospitalar, atendimentos em ambulatório, pronto-atendimento, assistência domiciliar de enfermagem, cuidados paliativos, atendimento de reabilitação, especialistas e outros profissionais de saúde, testes diagnósticos, medicamentos prescritos e material médico. Um desafio para o cálculo dos custos hospitalares é que frequentemente os custos são mais altos para cobrir as perdas de pacientes que não conseguem pagar integralmente suas despesas, como procedimentos não cobertos pelo plano de saúde, e para cobrir os custos crescentes de substituição e atualização de equipamentos médicos¹⁹.

Os custos diretos podem ser classificados também, de acordo com quem se responsabiliza diretamente pelo financiamento dessas despesas: o sistema de saúde público ou

suplementar ou o próprio paciente e/ou seus familiares. Esses últimos quantificam a participação do orçamento pessoal ou familiar no financiamento de saúde e sinaliza a insuficiência do sistema de saúde local para fornecer integralmente os recursos necessários para o tratamento integral da doença, o que ainda é comum no Brasil e em outros países da América Latina^{20,21}.

Os custos indiretos incluem as perdas econômicas relativas à ausência do trabalho por licenças de saúde e por afastamentos prolongados (auxílio-doença), incluídos os afastamentos de responsáveis ou cuidadores dos doentes, pouco frequente no caso da urticária crônica na faixa etária pediátrica (pela baixa prevalência), assim como as aposentadorias por doenças, que retiram os indivíduos precocemente da força de trabalho da sociedade, reduzindo a geração de recursos para a família e de impostos sobre os rendimentos e o consumo da sociedade¹⁹.

Em um artigo de revisão, os principais componentes de custos descritos são: sala de emergência, custo hospitalar, custos médicos ambulatoriais, perda de produtividade, exames laboratoriais e medicamentos¹⁵. A maioria dos estudos inclui nos custos diretos, o custo do departamento de emergência e/o serviço hospitalar de internação, os custos com medicamentos, os custos relacionados com procedimentos diagnósticos e exames laboratoriais. Poucos artigos incluem serviços de saúde e os serviços prestados por outros profissionais de saúde. Quanto aos custos indiretos/não médicos, a maioria dos estudos inclui os custos da perda de produtividade. Poucos estudos incluíram os custos do cuidador informal, transporte e despesas diversas como treinamento pessoal e custos de aplicação da lei¹⁵.

Cuidados informais, que são providos por não profissionais de saúde, geralmente um familiar mais próximo (ex. mãe cuidando do filho) são heterogêneos e dependem de vários fatores como: investimento por dia ou por semana, duração dos cuidados (em anos), tipo de cuidados e intensidade disso. Esses cuidadores não têm limite de gasto de tempo e geralmente não recebem um salário por isso. O cuidado informal tem sido um recurso invisível até recentemente, com custos ocultos, incluindo efeitos prejudiciais para a saúde e os efeitos psicológicos sobre os prestadores de cuidados, deterioração das finanças familiares e um fator de risco para a mortalidade. Em países que adotaram a perspectiva social na avaliação econômica das intervenções de saúde, os custos associados ao cuidado informal, podem ser muito relevantes²². Em estudos de custo-efetividade, os cuidados informais devem ser incluídos. No caso da urticária crônica, esses custos talvez não tenham um impacto econômico e social tão marcante porque poucas crianças e idosos são acometidos.

As despesas necessárias para o funcionamento contínuo dos serviços de saúde também fazem parte do custo da doença. São conhecidos como custos administrativos, mas geralmente não são incluídos na maioria dos estudos pela dificuldade de mensurá-los. São custos fixos, consumidos em um nível constante, sem variação de acordo com a doença em estudo, por isso alguns autores sugerem que não deveriam ser incluídos nos estudos de custo²³.

Além do uso por organizações governamentais, os estudos sobre o custo da doença são frequentemente citados em estudos de doenças que tentam destacar a importância do estudo de uma determinada doença, assim como em estudos de custo-efetividade e custo-benefício. Como, por exemplo, um estudo sobre como a obesidade causa diabetes¹⁹.

Os estudos de custo de doença podem demonstrar quais doenças podem requerer maior alocação de recursos de prevenção ou tratamento, mas eles são limitados na determinação de como os recursos devem ser alocados porque eles não medem os benefícios.

Além disso, esses estudos empregam métodos variados, o que pode limitar a comparabilidade dos resultados. Os estudos podem variar de acordo com a perspectiva, as fontes de dados, a inclusão de custos indiretos e o prazo dos custos. As análises de custo-efetividade e custo benefício fornecem informações adicionais não incluídas em estudos de custo de doença e podem ser usadas para determinar o melhor curso de ação com relação à doença estudada¹⁹.

Várias metodologias podem ser aplicadas e essa escolha influencia na magnitude das estimativas, porém é em grande parte impulsionada pela disponibilidade de dados, que varia conforme a população estudada¹⁶.

Existem quatro métodos de estudo de custo de doença.

- a) Sum_All Medical identifica todos os pacientes com o diagnóstico e soma todos os custos;
- b) Sum_Diagnosis Specific identifica todos os pacientes com o diagnóstico primário e soma todos os custos do tratamento e do diagnóstico;
- c) Matched Control identifica todos os pacientes com o diagnóstico e soma todos os custos. Subtrai o custo médio da amostra para encontrar custos incrementais para o tratamento; como alternativa, subtrai o custo médio de uma coorte correspondente;
- d) Método Regression identifica todos os pacientes com o diagnóstico, completa uma análise de regressão e indica o indivíduo beta para cada diagnóstico. Identifica todos os pacientes com diagnóstico, faz uma coorte pareada (semelhante a um estudo clínico) e completa uma análise de regressão para quantificar o indivíduo beta para cada diagnóstico – esse seria o padrão ouro¹⁵.

O custo total foi a abordagem mais utilizada nos últimos anos¹⁵. Os estudos de estimativas de custos têm sido questionados pelas variações: alguns ajustam as comorbidades e a gravidade da doença na estimativa, enquanto outros não.

O método ideal inclui todos os indivíduos relevantes e isola adequadamente os custos específicos da doença de interesse¹⁵.

Os estudos podem utilizar fontes de dados primários, como esse estudo, podem ser retrospectivos, prospectivos ou transversais. Os estudos também podem usar fontes de dados secundários, que podem ser obtidos em bases de dados de organizações internacionais, como, por exemplo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ou de instituições públicas, ou privadas de atenção à saúde (hospitais, clínicas ou empresas de saúde suplementar), de sistemas de vigilância (disponíveis para doenças de notificação compulsória), em bases de dados governamentais, como do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS), denominado DATASUS, ou ainda, dados provenientes de opinião de especialistas ou ainda de estudos clínicos publicados²⁴.

1.3 Por que estudar custos da urticária crônica?

Delong et al. estimaram os custos diretos e indiretos de 50 pacientes com UC, que não utilizaram corticoides sistêmicos ou imunossupressores no mês anterior da pesquisa. Os custos diretos foram avaliados através de quatro itens: uso de medicamentos, visitas ambulatoriais, idas à emergência/hospitalização e exames laboratoriais e os custos indiretos através das: perdas econômicas devido as consultas ambulatoriais e absenteísmo causado pela urticária, contabilizado em média US\$ 2,047/paciente-ano¹⁴. O principal custo direto foi relacionado às medicações (anti-histamínicos de primeira e segunda geração, corticoide oral, doxepina, epinefrina autoinjetável, bloqueadores H2 e anti-leucotrienos) que correspondeu à média de US\$ 1,280/paciente-ano (desvio padrão US\$ 1,274; mediana 919) (62,5% do total). O custo médio anual das consultas ambulatoriais foi de US\$ 280 (desvio padrão US\$ 207; mediana US\$ 314), consultas em emergência foi de US\$ 148 (desvio padrão US\$ 281; mediana US\$ 0), e exames laboratoriais foi de US\$ 17 (desvio padrão US\$ 12; mediana 25). O custo médio anual de perdas econômicas por ausência no trabalho foi de US\$ 252 (desvio padrão US\$ 316; mediana US\$ 178), e o custo médio de deslocamento dos pacientes para as consultas ambulatoriais foi de US\$ 70/paciente-ano (desvio padrão US\$ 68; mediana 47). Os custos indiretos corresponderam a 15,7% (US\$ 322 paciente-ano) do total²⁵.

Outro estudo realizado por Broder M.S et al. estimou o custo médio do tratamento de urticária em US\$ 997/paciente-ano (desvio padrão US\$ 2,322; mediana US\$ 612). Os custos das consultas ambulatoriais foram de US\$ 658 (desvio padrão US\$ 1,726; mediana US\$ 442) e custos com medicações US\$ 312 (desvio padrão US\$ 1,261; mediana US\$ 30). Os custos da UC foram mais elevados para as mulheres, US\$ 1,048 vs US\$ 887 ($p = 0.003$), quando comparadas aos homens, além de uma maior utilização do sistema de saúde pelas primeiras. O custo anual com a UC, foi similar aquele de pacientes com hipertensão arterial e diabetes mellitus, estimados respectivamente em US\$ 1,050 e US\$ 1,160/paciente-ano. O custo relacionado com uso de anti-histamínicos, provavelmente subestimado, seria de aproximadamente US\$ 25 dólares a mais do que o relatado. A hospitalização não é frequente neste grupo de pacientes, tendo sido observada em apenas 0,1% no grupo estudado³. Zazali JL et al identificaram 6.019 pacientes com UC nos EUA, com gasto total de US\$ 1,252/paciente-ano e de US\$ 510 (40,73%) relacionado a custos com medicamentos²⁶.

A urticária crônica interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes, acomete principalmente adultos em idade produtiva e 30% dos casos de UC moderada e grave podem apresentar duração maior que 5 anos, além do impacto econômico considerável para os pacientes, familiares e para a sociedade, sendo o custo médio estimado maior que US\$ 2,000 por paciente/ano nos EUA²⁷.

Na América Latina, até o momento, há relato de apenas um estudo sobre custos da UC, na Argentina em 2016, que foi realizado com 232 pacientes adultos com UC, de um hospital privado, avaliando apenas os custos diretos (hospitalizações, prescrição de medicamentos, consultas ambulatoriais e exames realizados nos últimos 12 meses). O custo direto anual médio por paciente foi de US\$ 1,015 (± 752 ; IC 95%; 803-2,003)²⁸.

No Brasil, foi realizado um estudo retrospectivo, de corte transversal em 2011, 2012 e 2015 em uma pesquisa de saúde e bem-estar de pacientes com UC. Foram avaliados dados demográficos, impacto físico e mental e recursos de saúde utilizados. Foi observado impacto negativo na saúde física e mental dos pacientes com UC quando comparados com controles. Ansiedade e dificuldades no sono foram mais evidentes, e o comprometimento do trabalho e das atividades habituais foi 1,5 vezes maior nestes pacientes, com duas vezes mais consultas médicas e oito vezes mais consultas ao alergista além de duas vezes mais idas à emergência, quando comparados aos pacientes controles ($P < 0.01$)²⁹. Mas os custos não foram quantificados monetariamente nesta pesquisa.

Outro estudo brasileiro avaliou o custo-efetividade e o impacto orçamentário do tratamento adicional de omalizumabe em pacientes com UC tratados no sistema de saúde

suplementar, e demonstrou que o tratamento com omalizumabe em pacientes com UCE refratária ao uso de anti-histamínicos em doses elevadas é custo-efetivo no cenário nacional, e a sua incorporação na saúde suplementar brasileira é viável³⁰.

Cuidados em saúde têm custo crescente e os recursos disponíveis são limitados. O conhecimento dos custos relacionados as doenças dermatológicas, e em particular, a urticária crônica, é muito importante, principalmente em adultos com idade produtiva. Não há, até o momento, estudos com este objetivo no cenário do SUS. Podemos otimizar os recursos a serem aplicados na prevenção primária, secundária e terciária, a partir do momento em que temos o conhecimento das doenças em seus aspectos biológicos, psicossociais e econômicos.

As estimativas de custos são fundamentais para qualquer análise econômica. A análise dos custos diretos e indiretos da urticária crônica, em uma unidade de saúde pública universitária, onde o tratamento é baseado em consensos internacionais, estimando o custo real da doença poderá ser útil para o planejamento de estratégias para o SUS.

1.4 Justificativa

A UC é uma doença com baixa mortalidade e rara necessidade de internações hospitalares, entretanto apresenta alta morbidade e custos diretos e indiretos elevados, devido ao uso crônico de medicamentos pela diminuição da capacidade laborativa dos pacientes acometidos associada ao impacto na aparência física, prurido intenso e alterações do sono.

Até o momento, não existem estudos publicados sobre os custos da urticária crônica no Brasil. Em função de sua cronicidade, prevalência não desprezível, impacto negativo sobre a qualidade de vida e elevados custos com a saúde para os pacientes e para a sociedade, este estudo procurou estimar os custos do tratamento da UC em situação de vida real, ou seja, fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos, como uma estimativa do custo da UC em situação de tratamento ideal, ou próximo à isso, no sistema público da cidade do Rio de Janeiro. A produção de dados nessa área é importante, pois é condição indispensável para a realização de outros estudos em economia da saúde, que podem gerar dados necessários à tomada de decisão por formuladores de políticas em saúde no nosso meio.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estimar os custos econômicos associados ao tratamento da urticária crônica em pacientes acompanhados em regime ambulatorial especializado em uma instituição de ensino terciária vinculada ao SUS, a fim de fornecer dados para as políticas de saúde.

2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever custos diretos relacionados ao tratamento da urticária crônica: utilização de recursos assistenciais ambulatoriais e hospitalares (consultas, atendimentos de urgência, internações e exames complementares de diagnóstico e acompanhamento) e custos de medicamentos utilizados;
- b) Descrever custos indiretos relacionados à urticária crônica: perda de produtividade decorrente do absenteísmo no trabalho e escolar e gastos com transportes;
- c) Estratificar os resultados encontrados de acordo com: sexo, faixas etárias, renda familiar, tipo de urticária, tempo de doença, impacto na Q.V., atividade e controle da doença.

3 MÉTODO

Estudo longitudinal, prospectivo e descritivo, com amostra de conveniência, que foi desenvolvido na Policlínica Piquet Carneiro (PPC), unidade docente-assistencial da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Dados de unidades de custo da urticária sob a perspectiva da sociedade foram coletados diretamente com os pacientes ou seus responsáveis.

3.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes de todas as idades, dos gêneros feminino e masculino, com diagnóstico clínico de urticária ≥ 6 semanas, confirmado pela equipe especializada local;
- b) Pacientes em acompanhamento ambulatorial no referido Setor há pelo menos 3 meses, em uso de medicação para controle da doença.

3.2 Critérios de exclusão

- a) Presença de outras enfermidades sistêmicas que pudessem causar sintomas e sinais cutâneos não relacionados à urticária.

3.3 Coleta de dados

Na primeira os pacientes, ou seus responsáveis, foram convidados a participar do estudo e assinaram o TCLE e termo de assentimento, quando necessário (Apêndices A E B). Em seguida, foi realizada a coleta de dados utilizando instrumento padronizado (Apêndice C) adaptado a partir do instrumento utilizado em estudo semelhante sobre custo da asma¹⁸.

As consultas de rotina foram agendadas subsequentemente, em média a cada três meses. Pacientes que não compareceram à consulta agendada, em período até 6 meses, foram contactados por telefone e reagendados para novas consultas com coletas em intervalos de 3 meses até que se completassem as 4 coletas programadas.

As características socioeconômicas e demográficas, tempo de doença e tempo no Serviço foram coletadas apenas na primeira consulta. Outros dados foram coletados em todas as visitas: avaliação da qualidade de vida obtida pela aplicação do Questionário Específico para Avaliação da Qualidade de Vida na Urticária Crônica (CU2QoL) na versão em português brasileiro⁹, avaliação de escore de gravidade, obtidos através do *Urticária Activity Score* (UAS) no dia da consulta⁹ e UAS7, que avalia o número de pápulas e prurido nos últimos sete dias anteriores a visita ambulatorial, escore de controle, pelo *Urticaria Control Test* (UCT) com uma versão curta (UCTc, 4 perguntas) e uma versão estendida (UCTe, 8 perguntas)¹³, utilização de recursos médico-hospitalares diagnósticos e terapêuticos (número de visitas agendadas e não agendadas, idas a prontos-socorros e internações, exames complementares realizados, medicamentos utilizados, custos de transporte para consultas), absenteísmo no trabalho e escolar de pacientes e de seus cuidadores, no período anterior a visita.

O CU2QoL (Anexo A) possui 23 itens, variando de 1 (“nada”) a 5 (“muitíssimo”), com escore mínimo do questionário de 23 (melhor qualidade de vida) a 115 (pior qualidade de vida). Quanto maior a pontuação, pior é a percepção da qualidade de vida pelo paciente. O questionário deve levar em consideração as duas últimas semanas e é dividido em três domínios na versão português: I – sono/estado/mental/alimentação, II – prurido/impacto nas atividades e III – edema/limitações/aparência³¹.

O *Urticaria Activity Score* (UAS) (Anexo B) é usado para monitorizar a evolução da UCE e a eficácia do tratamento. A pontuação varia de 0 a 6, avaliando o número de lesões e a intensidade do prurido. O escore 0 corresponde à doença controlada e 6 corresponde à doença de grande intensidade. O UAS pode ser feito por 7 dias consecutivos (Anexo D), pelo próprio paciente. O resultado corresponde ao somatório dos 7 dias, e o escore varia de 0 a 42, sendo a doença categorizada em: sem sintomas (0); bem controlada (1-6); leve (7-15); moderada (16-27) e grave (28-42)³¹.

O *Urticaria Control Test* (Anexo D) avalia o controle da UC. É baseado nas últimas 4 semanas, fácil de preencher e é composto de 4 perguntas, com 5 opções cada. As questões variam de 0 a 4, sendo o escore mínimo 0 e o máximo, 16. Quanto maior a pontuação, melhor é a percepção do paciente da sua qualidade de vida. Na validação na versão original em alemão do UCT, foi encontrado o cut-off = 12, sendo igual ou acima de 12, a doença é considerada controlada. A versão estendida do UCT é composta por 8 itens, inclui situações que a UC pode interferir como trabalho, escola, tempo livre, atividades esportivas, sono e aparência³¹.

3.4 Unidades de custo

O quadro 1 apresenta as unidades de custo (variáveis) pesquisadas e suas diferentes categorias.

Quadro 1 - Unidades de custo

Variáveis	Categorias		
Consultas (medicina/enfermagem), psicologia, atendimento de urgência, internação, exames complementares	No sistema único de saúde (UERJ, Unidades de Pronto Atendimento e Prontos-socorros)	No sistema de saúde suplementar	No sistema privado (custeado pelo paciente)
Gastos com transporte	Público (ônibus, trem, metrô, barcas)	Veículos de assistência social	Privado (carro próprio, táxi)
Dias de absenteísmo	Escolar	No trabalho (pacientes e cuidadores)	
Medicamentos para urticária crônica	Fornecido pelo SUS (SES/SMS)	Custeados pelo paciente (<i>out-of-pocket</i>)	

3.5 Método de valoração das unidades de custo

Nos quadros 2 a 5, a seguir, estão descritos as fontes de valores utilizadas para as unidades de custo pesquisadas. Todos os valores obtidos em reais (R\$) foram convertidos em dólares (US\$) pela paridade do poder de compra em 2018, ano do término da coleta de dados, de acordo com o Banco Mundial³².

Quadro 2 - Fontes para valoração de consultas, atendimentos de urgência, internações e exames complementares

Consultas agendadas e não agendadas, internações e exames complementares	
No Sistema Único de Saúde	Tabelas dos sistemas de informações ambulatoriais e hospitalares (atual Sistema de Gestão da Tabela de Procedimentos – SIGTAP) ³³
No Sistema de Saúde Suplementar	Tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) – versão 2016 ³⁴
No Sistema Privado	Valor informado pelo paciente (<i>out-of-pocket</i>)

Quadro 3 - Fontes para valoração de medicamentos usados para urticária crônica

Medicamentos para urticária crônica	
Adquiridos pelos pacientes (<i>out-of-pocket</i>)	Tabela de Medicamentos (Preço Máximo ao Consumidor) da Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ³⁵
Fornecidos pelo SUS	Tabela de Medicamentos (Preço para compras Públicas) da Secretaria-executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ³⁵

Quadro 4 - Fontes para valoração de custos de transporte

Transporte para consultas, idas a P.S., internação e exames complementares	
Público (ônibus, trem, metrô)	Valores informados pelo paciente (incluído o cuidador ou responsável, se fosse o caso)
Privado (veículo particular ou taxi) e veículos de assistência social	Proporção de 1 litro de gasolina para cada 10 km de distância percorrida (ida e volta), ao preço médio de março de 2018 (R\$ 3,89 - disponível no portal da Agência Nacional do Petróleo) ³⁶

Quadro 5 - Fontes para quantificação do absenteísmo e valoração de seus custos

Absenteísmo	
Escolar	Em número de dias de ausência na escola, não valorados monetariamente.
No trabalho (abordagem pelo capital humano)	Valor do salário mensal informado pelo indivíduo dividido por 21 dias úteis = custo diário do absenteísmo, o qual foi multiplicado pelo número de dias perdidos
OBS: mesma abordagem para aposentadorias precoces (valor do salário x n. de meses até a idade mínima de 60 ou 65 anos)	

3.6 Análise estatística

Todos os dados coletados foram digitados em planilhas para análise descritiva inicial (MS EXCEL 2010 – Microsoft Corporation – CA/USA).

As variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliadas pelo teste t *student* para duas categorias, ou ANOVA (análise de variância) para três ou mais categorias. O teste de Wilcoxon foi usado para dados sem distribuição normal.

Os resultados relacionados ao custo total da urticária crônica foram submetidos para análise multivariada por regressão linear para avaliação no impacto da renda familiar, escolaridade e gravidade da doença sobre o custo. O *post-hoc* de Tukey foi usado para comparação entre as diferentes categorias destas variáveis. As análises estatísticas foram realizadas no programa SSPS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA) com $p < 0.05$ considerado estatisticamente significativo.

A análise de sensibilidade foi realizada estimando o impacto da variação das unidades de custo de acordo com seus respectivos desvios-padrão em relação ao custo total encontrado.

4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi observacional e não incluiu qualquer intervenção ou terapêutica que não fosse indicada para o acompanhamento clínico adequado necessário ao controle da doença. Os dados coletados receberam tratamento estatístico e foi resguardado o sigilo dos mesmos em relação à identificação dos pacientes. O projeto foi submetido e aceito pelo CEP do HUPE/UERJ (Anexo C). Todos os preceitos da Resolução CNS 196/96 foram cumpridos, e os voluntários assinaram termo de consentimento informado/assentimento.

5 RESULTADOS

No período de novembro/2016 a dezembro/2018, foram incluídos 68 pacientes (que representou 64% dos pacientes atendidos no ambulatório). Destes, 11 descontinuaram o tratamento (dois foram morar em outro Estado) e dois receberam alta, sendo excluídos do estudo. Quatro pacientes se recusaram a participar.

Foram avaliados 55 pacientes, 44 (80%) do gênero feminino, 43 (78%) adultos e 12 (22%) crianças/adolescentes, com média de idade de 39 anos ($DP \pm 20$), 38 (69%) brancos e 17 (31%) pardos/negros. Cerca de 78% (43 pacientes) eram oriundos do município do Rio de Janeiro. A média da renda familiar foi de R\$ 2.849,91 ($DP \pm 3.127,72$; mín. 0 – máx 18.000) para uma média de 3 familiares (Tabela 1).

A média do tempo de doença foi de 66,74 meses ($DP \pm 95,47$ - mín. 3 – máx. 552 meses), do tempo de diagnóstico foi de 24,5 meses ($DP \pm 23,77$ - mín. 3- máximo 96 meses) e do tempo de acompanhamento em nosso Serviço foi de 18,96 meses ($DP \pm 19,25$ - mín. 3 meses – máx. 72 meses).

A média de escore da qualidade de vida na primeira consulta foi de 48 ($DP \pm 18,67$ - mín.23 – máx.89) enquanto na quarta consulta foi de 41 ($DP \pm 18,05$ - mín. 23 – máx. 91). O UCTe médio na quarta consulta foi de 23 ($DP \pm 7,9$ - mín.12 – máx. 32).

A média do UAS na primeira consulta foi de 0,96 ($DP \pm 1,33$; mín 0 – máx 5) e na última foi 0,71 ($DP \pm 1,18$; mín 0 – máx 4).

Na amostra, 44% (24 pacientes) apresentavam angioedema, 38% (n = 21) apresentavam UCE/UCInd, 44%²⁴ UCE isolada e 18%¹⁰ UCInd. Dentre os pacientes com UCInd, um apresentou apenas urticária crônica induzida pelo frio, um dermografismo/UPT, um dermografismo/urticária crônica induzida pelo calor e 28 (51%) dermografismo.

O teste do soro autólogo foi realizado em 32 pacientes, sendo positivo em 20 (62,5%). A maioria dos pacientes (75% - 41 pacientes) apresentava uma ou mais comorbidades associadas. A comorbidade mais prevalente foi a obesidade (36%) seguida da hipertensão arterial sistêmica (32%).

Tabela 1 - Características sociodemográficas

Variável	n	(%)
Gênero		
Feminino	44	80
Masculino	11	20
Idade		
Adultos (> 18 anos)	43	78
Crianças/Adolescentes (< 18 anos)	12	22
Cor da pele		
Branco	38	69
Pardos/Negros	17	31
Nível educacional		
Fundamental	28	51
Ensino médio	14	25
Universidade/ Pós-Graduação	13	24
Origem		
Rio de Janeiro	43	78
Outras cidades	12	22
Ocupação		
Empregado	20	36
Estudante	14	25
Dona de casa	12	22
Aposentado	7	13
Desempregado	2	4
Tipo de urticária		
UCE	24	44
UCE + UCind	21	38
UCind	10	18
Angioedema		
	24	43
Comorbidades		
Obesidade	20	36
Hipertensão arterial	18	32
Rinite	10	18
Desordens psiquiátricas	10	18
Asma	7	13
Hipotireoidismo	4	7

O tratamento de primeira escolha preconizado para urticária crônica são os anti-histamínicos de segunda geração, que foram prescritos para todos os pacientes. O anti-histamínico mais prescrito foi a cetirizina, seguida pela loratadina e hidroxizina. Em 12 (22%) pacientes refratários aos anti-histamínicos em dose quatro vezes acima do padrão, foi adicionado ao tratamento o omalizumabe, com melhora dos escores de gravidade da urticária. Foi indicado para outros cinco pacientes o uso do omalizumabe, mas estes não conseguiram ter acesso a medicação durante o estudo. O anti-leucotrieno (montelucaste de sódio) foi utilizado em seis pacientes e nove pacientes precisaram de cursos curtos de corticoesteróide oral (3-10 dias).

Durante o período de acompanhamento, 42% (23 pacientes) precisaram de uma ou mais consultas de rotina e 9% (5 pacientes) fizeram consultas de urgência. Acompanhamento com psicóloga foi relatado por 11% dos pacientes. Nenhum paciente foi internado durante o acompanhamento.

O custo total das consultas ambulatoriais com outros profissionais de saúde foi de US\$ 1,107.18. O custo total das consultas médicas de urgência foi de US\$ 174.72 e consultas ambulatoriais médicas de US\$ 2,556.26. O custo total de consultas foi de US\$ 3,838.17 (US\$ 69.78 paciente-ano; DP \pm US\$ 112.09) (Tabela 2).

O custo de exames complementares (tais como hemograma completo, VHS, PCR, entre outros) foi de US\$ 6,607.39 (US\$ 120.30 paciente-ano; DP \pm US\$ 62.81) e o de medicamentos foi de US\$ 174,697.58 (US\$ 3,176.31 paciente-ano; DP \pm US\$ 6,271.35), o número total de doses de medicamentos usados foi de 33.529, sendo gastos US\$ 141,582.91 (2,574.23 paciente-ano para o total da amostra; DP \pm US\$ 5,925.58) apenas com o omalizumabe. O custo com anti-histamínicos foi de US\$ 32,127.46 (US\$ 584.13 paciente-ano; DP \pm US\$ 500.30), correspondente ao total de 32.445 doses, com anti-leucotrienos foi de US\$ 960.75 (US\$ 17.46 paciente-ano; DP \pm US\$ 83.02) com total de 580 doses e com corticoesteróides foi de US\$ 826.54 (US\$ 15.02 paciente-ano; DP \pm US\$ 81.60) para o total de 442 doses usadas. Na amostra estudada, não houve prescrição de ciclosporina (Tabela 3).

O custo com transporte foi de US\$ 3,755.69 (US\$ 68.28 paciente-ano; DP \pm US\$ 77.01). O custo de absenteísmo ao trabalho foi de US\$ 10,604.77 enquanto dos pais que acompanharam os filhos com UC nas consultas foi de US\$ 1,308.79. O custo do absenteísmo por idas às consultas de rotina foi de US\$ 9,212.27, sendo o custo total do absenteísmo de US\$ 21,125.84 (US\$ 384.09 paciente-ano; DP \pm 2,127.00).

Quanto as ausências no trabalho/escola, 18% teve faltas, com média de dois dias e uma paciente ficou afastada durante 90 dias das atividades laborativas por causa da urticária crônica.

Tabela 2 - Resultado das unidades de custo

Unidade de Custo	No. (total)	Custo total (US\$)
Custos diretos		
Consultas médicas agendadas	307	2,544.20
Enfermagem	291	919.52
Psicologia	59	186.78
Urgência/Emergência	11	187.66
Hospitalização	0	0
Exames complementares	1.780	6,607.38
Medicamentos doses	33.529	174,697.41
Omalizumabe doses	62	141,582.91
Custos Indiretos		
Transporte	-	3,755.68
Absenteísmo dias	297	21,125.83

Tabela 3 - Custos totais da urticária crônica

Tipos de custo	Total	Média*	DP**
Indiretos			
Transporte	US\$ 3,755.68	US\$ 68.28	± 77.00
Absenteísmo	US\$ 21,125.83	US\$ 384,09	± 2,127.00
Total	US\$ 24,881.51	US\$ 452.38	± 461,10
Diretos			
Consultas	US\$ 3,838.17	US\$ 69,78	± 112.09
Exames complementares	US\$ 6,607.38	US\$ 120.13	± 62.81
Medicações com Omz	US\$ 174,697.41	US\$ 3,176.31	± 6,271.35
Omalizumabe (Omz)	US\$ 141,582.91	US\$ 2,574.23	± 5,925.60
Total	US\$ 185,143.15	US\$ 3,366.26	± 6,446.57
Custos totais	US\$ 237,160.35	US\$ 3,818.62	± 7,101.73

* paciente-ano (US\$); ** DP = Desvio padrão

Na análise bivariada, o custo de doença não foi significativamente diferente de acordo com o gênero, raça, idade, ocupação, município de moradia, associação com angioedema, tipo de urticária, controle da urticária, qualidade de vida, tempo de doença, tempo de diagnóstico de doença e tempo no Serviço (Tabela 4). O custo da UC diferiu apenas com a renda familiar

($p = 0.00$), escolaridade ($p = 0.02$) e gravidade da doença pelo UAS7 ($p = 0.01$) (Tabela 5). Foi aplicado o teste de *Tukey* para avaliar se havia significância entre os sub-grupos nessas 3 variáveis e foi observado que em todos os grupos da renda familiar houve diferença significativa ($p = 0.00$) (Tabela 4). Quando avaliamos o UAS7 na última consulta e o nível educacional, nem todas as diferenças foram significativas quando comparadas entre si.

Tabela 4 - Análise bivariada dos custos totais

Variável	Média (US\$)	DP ±	p*	Post-Hoc p**
Gênero				
Feminino	3,420.00	6,130.15	0.41	
Masculino	5,410.00	10,227.13		
Idade				
0-19	796.48	721.00		
20-60	4,855.77	7,689.94	0.21	
>60	4,379.89	993.46		
Cor da pele				
Branca	4,720.00	7,377.00	0.48	
Parda	1,810.00	2,981.40		
Negra	4,486.93	8,088.94		
Nível educacional				
1) Fundamental	2,170.85	5,515.57		1 e 3; $p = 0.02$
2) Ensino médio	2,540.20	3,888.94	0.02	2 e 1; $p = 0.98$
3) Superior/ Pós-Graduação	8,312.06	10,160.80		3 e 2; $p = 0.76$
Ocupação				
Estudante	857.28	729.14	0.10	
Empregado	6,881.40	9,073.86		
Aposentado	4,280.40	10,267.83		
Dona de casa	2,139.19	3,578.39		
Desempregado	1,018.00	301.50		
Renda familiar				
1) Até 3 salários	2,378.89	4,704.00	0.00	1 e 4; $p = 0.00$
2) 3-5 salários	1,332.16	763.81		2 e 4; $p = 0.00$
3) 5-10 salários	7,664.00	9,418.00		3 e 2; $p = 0.00$
4) > 10 salários	23,468.00	9,693.46		4 e 3; $p = 0.01$
Angioedema				
Não	2,506.03	5,963.81	0.12	
Sim	5,513.06	8,166.33		
UAS7 última consulta (0-42)				
UCInd	1,733.11	4,048.12	0.01	0 e 4; $p = 0.00$
0 a 6	3,552.28	7,312.07		1 e 4; $p = 0.01$
7 até 15	2,204.38	3,319.86		2 e 4; $p = 0.00$
16 até 27	4,359.66	7,255.66		3 e 2; $p = 0.96$
28 até 42	17,109.02	11,711.70		3 e 4; $p = 0.04$

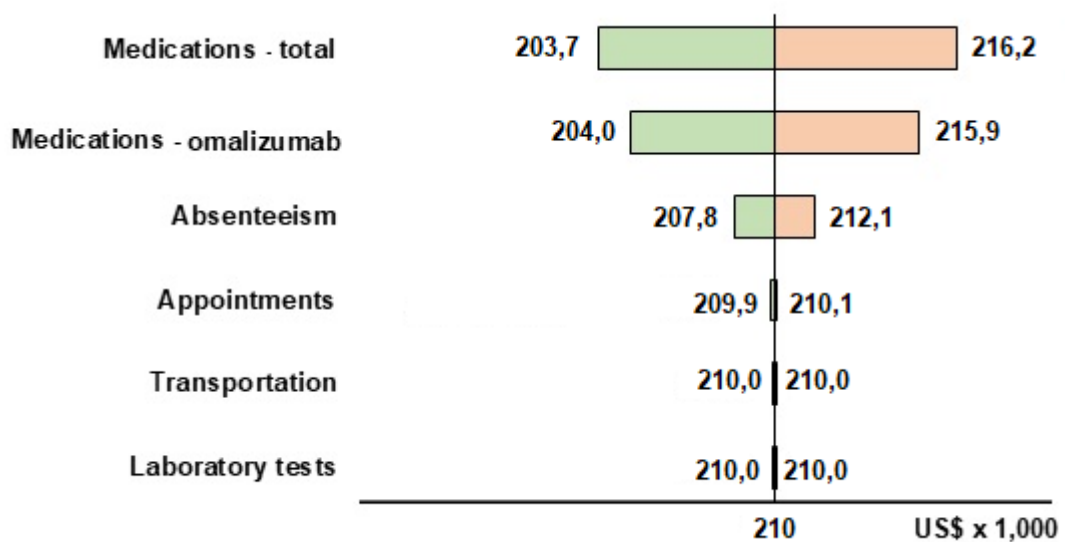
*Anova; **Teste de *Tukey*

Tabela 5 - Análise multivariada

Variável	RC	CI 95%	p
Nível Educacional			
Fundamental	3.65	-14030,3 177,58	0.05
Ensino médio	1.41	-12431,7 3038,24	0.23
Universidade/ Pós-Graduação	Referência		
UAS7 na última consulta			
UCInd	0.35	-12297,7 23236,05	0.54
0-6 (controlada)	0.3	-11679,5 20810,05	0.58
7-15 (leve)	0.24	-13046,4 21872,13	0.62
16-27 (moderada)	0.53	-11100,9 24235,62	0.46
28-42 (grave)	Referência		
Renda familiar			
Até 3 salários	25.34	-57995,9 -25489,99	<0.001
3-5 salários	26.41	-65195,2 -29200,08	<0.001
5-10 salários	18.80	-51734,5 -19528,61	<0.001
>10 salários	Referência		

O diagrama de Tornado (Figura 3) demonstra graficamente a análise de sensibilidade, na qual o cenário de variação dos custos de medicamentos é o maior impacto no custo total.

Figura 3 - Diagrama de Tornado



6 DISCUSSÃO

DeLong et al. estimaram os custos diretos e indiretos de pacientes com UC, em média de US\$ 2,047/paciente-ano (sem o uso do omalizumabe). O principal custo direto foi relacionado às medicações correspondendo à média de US\$ 1,280/paciente-ano (62,5% do total), enquanto os custos indiretos corresponderam a 15,7% (US\$ 322/ano) do total (25), custo mais elevado quando comparado com nossos resultados, o que reflete a diferença de renda das populações estudadas.

Na França, foram estimados os custos da UC em 101 pacientes. Destes, 43,4% apresentaram UC moderada a grave e 72,3% angioedema. A média de absenteísmo e presenteísmo foram de 6,4% e 20,8%, respectivamente, com uma perda média de produtividade do trabalho estimada em 20,7%. O custo total direto médio da UCE foi de € 2.397 por paciente ano, principalmente por terapias (€ 1.435) e custos de internação (€ 859). Os custos indiretos durante quatro semanas foram principalmente relacionados ao presenteísmo (€ 421) e a perda de produtividade no trabalho (€ 420)³⁷.

Na nossa amostra, os custos diretos totais foram os mais elevados, principalmente pelo uso das medicações, especialmente em função do omalizumabe, enquanto o custo indireto representou apenas 11,8% do total. Quando excluímos este medicamento dos custos, a média de custos/ano por paciente diminui muito (de US\$ 3,818.62 para US\$ 1,244.38; representando uma queda de 67,5%).

Apesar de aumentar os custos diretos, o uso do omalizumabe, quando bem indicado, melhora a qualidade de vida do paciente, diminui o uso dos anti-histamínicos e diminui os custos indiretos³⁸ principalmente por redução do absenteísmo ao trabalho. A análise econômica de um estudo realizado no Brasil demonstrou que o tratamento com omalizumabe da UCE refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1 em doses elevadas é custo-efetivo no cenário nacional, e a sua incorporação na saúde suplementar brasileira é viável (30). Dentre os custos diretos, o valor referente ao principal ato dos profissionais de saúde que atuam no tratamento da UC, a consulta, representou apenas 2% do custo total direto e 1,8% do custo total, e o valor referente às consultas médicas representou 1,2% do total o que chama atenção para a pouca valorização econômica do trabalho dos profissionais de saúde neste cenário. No estudo de DeLong (EUA, 2008), o valor gasto com as consultas médicas representou 13,6% em relação ao custo total.

Na América Latina, um estudo descreveu os custos diretos em uma instituição privada em Buenos Aires, Argentina. A média anual dos custos diretos paciente-ano foi de US\$ 1,015 ± US\$ 752 (IC 95% = 803-2.003), sem o uso do omalizumabe²⁸. Avaliando os custos diretos no nosso estudo, sem o omalizumabe eles seriam de US\$ 792,00 (R\$ 1.576,08), portanto menor quando comparado ao estudo argentino. A instituição argentina é privada e a nossa uma instituição pública, com pacientes com menor poder de compra e menor acesso a medicações. Visto a maior renda média ou PIB per capita da Argentina em relação ao Brasil (em 2017 o PIB per capita argentina era o equivalente US\$ 14,402 em comparação com US\$ 9,821 no Brasil), onde os medicamentos têm preço médio maior³⁹.

Comparando com outro estudo de doenças crônicas, um estudo similar conduzido no mesmo Serviço, estimou um custo anual de asma/rinite e infecções respiratórias de US\$ 1,291.20 paciente-ano com a média de custo anual por asma de US\$ 1,155.43. Nesse estudo não foi usado omalizumabe nos pacientes asmáticos¹⁸. Na nossa amostra, sem o uso de omalizumabe, custo total de US\$ 1,244.39, comparável com o custo encontrado na asma. Esse valor pode ser comparável também a outras doenças como a hipertensão arterial sistêmica, custo estimado em US\$ 1,050 e ao diabetes mellitus, US\$ 1,160³. Estudo realizado no Brasil, em pacientes com psoríase moderada a grave, cuja prevalência no nosso país é de 1,31%, mostrou um custo de US\$ 4,043 paciente-ano, onde os custos diretos representaram 87,7%, com uso de imunobiológicos (41). Assim como a UC, a psoríase interfere negativamente na qualidade de vida e provavelmente o custo total foi elevado pelo uso de imunobiológicos.

Em 2019, Carrillo-Martins e colaboradores avaliaram 725 pacientes entre 2010-2018, e mostraram um alto custo com exames complementares (média de US\$ 569 ± 414), que não interferiram no diagnóstico e no manejo da UC, mais de 90% dos exames estavam dentro da normalidade e apenas em 8 pacientes (0.1%) fez diferença no diagnóstico diferencial⁴⁰. Isso reforça os exames que devem ser solicitados inicialmente são hemograma, VHS e PCR. Conforme a anamnese, outros exames complementares podem ser indicados⁵. Na nossa amostra, os custos com exames foi bem menor (US\$ 120,13 ± 63,81), pois a conduta adotada no Serviço é a preconizada pelas guias mais recentes⁵.

O absenteísmo foi o responsável pela maior parte do custo indireto (84,9%) principalmente pelas idas às consultas. Nos EUA, DeLong e cols. relataram que o absenteísmo foi responsável por 78,2% dos custos indiretos²⁵. Uma paciente grave, com grande impacto na qualidade de vida (inicialmente CUQoL = 90; UCTe = 9), faltou ao trabalho durante 90 dias. Após o uso do omalizumabe, conseguiu o controle da urticária crônica/angioedema (CUQoL = 40; UCTe = 21), melhora da qualidade de vida, não tendo

mais faltas ao trabalho. Nesse caso, a paciente tem nível superior e renda média, se comparada aos demais. Esse afastamento prolongado representou um custo estimado de US\$ 6,030.15 para apenas uma paciente, cujo tratamento com omalizumabe foi de US\$ 18,492.46. Até o controle da UC, a paciente referiu que em muitos momentos trabalhava, mas sua produtividade era baixa. Como não mensuramos o presenteísmo, esse custo não foi avaliado, o que poderia ter aumentado ainda mais o valor estimado. Esse caso ilustra como a qualidade de vida é afetada negativamente com a doença. Lancour JP (França, 2018) relatou escores totais médios da Qualidade de Vida em Urticária Crônica (CU-Q2oL) e do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index - DLQI) foram 37,7 (DP = 22,3) e 9,7 (DP = 6,9), respectivamente, indicando um impacto significativo da doença³⁷.

O transporte representou 15,1% dos custos indiretos e 1,7% do custo total enquanto nos EUA representou 3,4% do total e 21,8% dos custos indiretos²⁵.

Na amostra estudada, foi semelhante à de outros estudos com poucas crianças/adolescentes, pois a urticária crônica acomete menos essa faixa etária. Foi composta principalmente por mulheres caucasianas, de meia idade, com associação de angioedema entre 30-40% (2,42) e aproximadamente 70% com comorbidades associada. Obesidade e hipertensão arterial sistêmica foram as mais prevalentes seguidas de rinite e doenças psiquiátricas. Costa C e colaboradores reportaram que 75% dos pacientes apresentavam comorbidades, sendo as mais frequentes cardiometabólicas (52,6%) e depressão (40,4%), seguida de ansiedade e rinite alérgica, cada uma em torno de 35,1%¹⁸.

Pacientes com UCE com frequência exibem comorbidades psiquiátricas, mais comumente ansiedade e depressão. Apesar da gravidade e da atividade da UCE não parecerem estar relacionadas às doenças psiquiátricas, esses pacientes com diagnóstico psiquiátrico concomitante, apresentam redução na qualidade de vida quando comparados à pacientes sem doenças psiquiátricas².

Na UCE, o prurido dificulta o sono, leva à fadiga crônica com impacto no bem estar físico e emocional e na qualidade de vida. Conseqüentemente compromete a vida privada, social e diminui a produtividade e o desempenho no trabalho e aumenta os custos com a doença².

A média de escore da qualidade de vida na primeira consulta foi de 48 (DP ± 18,67 - min.23 – máx.89) enquanto na quarta consulta foi de 41 (DP ± 18,05 - min. 23 – máx. 91), mostrando um impacto negativo da doença na vida dos pacientes. O angioedema, o prurido, a sensação de cansaço, a irritação e a gravidade da doença foram identificados como os

principais fatores de comprometimento da qualidade de vida². Quando comparada a outras doenças de pele, a UC apresenta maior redução da qualidade de vida².

Quando avaliamos a atividade da doença, a média do UAS na primeira consulta foi de 0,96 (DP \pm 1,33 mín 0 – máx. 5) e na última foi 0,71 (DP \pm 1,18; mín 0 – máx 4) e do UAS7 foi 12,45 (DP \pm 14,52) e 4,56 (DP \pm 8,57) respectivamente, apresentando menores pontuações quando comparado a outro estudo brasileiro que mostrou uma pontuação de 1.04 ± 1.61 (pontuação de 0-6)⁹.

Na amostra, 44% (24 pacientes) apresentavam angioedema, 38% (n = 21) apresentava UCE/UCInd, 44%²⁴ UCE isolada e 18%¹⁰ UCInd. Na literatura, a prevalência de UCE que ocorre em combinação com urticária física varia de 10 a 50%, sendo o dermatografismo sintomático o mais prevalente². A maioria (90%) dos pacientes com UCInd na amostra estudada apresentou dermatografismo.

O teste do soro autólogo foi realizado em 32 pacientes, sendo positivo em 20 (62,5%). Maurer et al. relatou que cerca de um terço dos pacientes com urticária espontânea crônica apresenta uma resposta positiva contra seu próprio soro no teste do soro autólogo (TSA). A urticária crônica auto-imune corresponde a 30 a 50% dos casos (13). Os pacientes com TSA positivo podem apresentar auto-reatividade e maior gravidade da doença quando comparados com pacientes com teste negativo².

Na amostra estudada, menos da metade dos pacientes apresentaram controle com apenas uma dose de anti-histamínico não sedante, assim como há relatos na literatura de controle em menos de 50% dos pacientes com UCE/UCInd (43,44). Os pacientes que não controlaram com dose quadruplicada, foram tratados com omalizumabe, sendo usado em 22%.

Apenas 14,5% dos pacientes usaram corticoesteróides sistêmicos e somente um paciente pediátrico masculino, fez uso prolongado de corticoesteróides orais sistêmicos, com efeitos colaterais da medicação (giba de búfalo, estrias, gordura centrípeta e alterações psiquiátricas). Broder et al. relatou a prescrição de corticoesteróides orais sistêmicos em 54.7% dos pacientes estudados³, o que representa uma porcentagem muito elevada.

Maurer et al. fizeram um estudo multicêntrico com avaliação dos pacientes durante 2 anos, onde foi observado que pacientes com UC procuraram um Serviço de emergência devido à urticária em 39,6% na Europa e 29,3% na América Central. Quanto às hospitalizações, 21,9% foram internados na Europa e 7,7% na América Central. Os pacientes europeus apresentaram maior frequência no número de hospitalizações 2,0 versus 0,3⁴². Nenhum dos pacientes em nosso estudo foi internado durante o período do acompanhamento,

mas 16%⁹ foram consultados em Serviços de Urgência devido ao não controle das lesões, tendo sido medicados com corticoesteróides orais e/ou injetáveis. Quando comparado a outros estudos, uma possibilidade de menor idas aos Serviços de Emergência e menos internações poderia ser pela população brasileira ter menos acesso à saúde. Outra possibilidade seria que por esses pacientes serem acompanhados em um Hospital Universitário, um centro de referência com atendimento diferenciado, recebem maiores orientações médicas com um melhor entendimento da doença e, conseqüentemente, maior adesão ao tratamento e menos exacerbações da doença.

A análise bivariada sugeriu que, quanto maior a escolaridade, a renda familiar e a gravidade da doença, maior o custo da UC.

A análise multivariada demonstrou que apenas a renda familiar influenciou de forma independente o custo. Provavelmente isso ocorre porque o paciente com maior renda familiar, que em geral também tem maior escolaridade, pode comprar medicações com custo mais elevado. Além disso, observamos na prática clínica que os pacientes com maior escolaridade têm maior acesso ao omalizumabe por maior capacidade de iniciar o processo de judicialização para obter as medicações seja na saúde suplementar, seja na Defensoria Pública do Estado. Durante o estudo, foi indicado o uso do omalizumabe para 17 pacientes, mas apenas 12 pacientes conseguiram ter acesso a medicação, o que provavelmente aumentaria o custo direto no estudo e conseqüentemente o custo total.

Salvato, Ferreira e Duarte (2010) investigaram o impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda do trabalho de estados e regiões do Brasil, tendo como base a tese de que a renda per capita baixa está relacionada com o nível de escolaridade e capital físico. A renda obtida é reflexo do investimento na educação e no aprimoramento do trabalho. Como resultado, mostram que boa parte do diferencial de renda entre as regiões é explicado pelo diferencial do grau de escolaridade; quanto mais elevado o nível de renda considerado, maior é a contribuição da escolaridade para a diferença de renda, concluindo-se que a desigualdade de renda é maior na região nordeste, mais pobre⁴⁵.

Os pacientes com maior gravidade precisam muitas vezes usar dose quadruplicada dos anti-histamínicos e até usar o omalizumabe que aumenta muito os custos. Entretanto, neste estudo, o UAS7 foi utilizado apenas na última avaliação, o que pode ter reduzido o efeito individual dessa variável sobre o custo.

7 AVALIAÇÃO DAS DIFICULDADES OPERACIONAIS E EXPERIMENTAIS

O estudo foi realizado em uma unidade terciária de saúde, centro de referência em urticária crônica, com pacientes mais graves e que frequentam o Sistema Único de Saúde.

Poucas crianças/adolescentes foram inseridas na amostra, pela baixa prevalência da UC nessa faixa etária.

Por dificuldades operacionais, o presenteísmo não foi avaliado no estudo.

O UAS7 foi avaliado em todos os pacientes apenas na última consulta, visto que nas consultas anteriores não conseguimos uma adesão completa e um preenchimento correto para inserir no estudo.

Cinco pacientes tiveram indicação do uso do omalizumabe, mas não conseguiram acesso à medicação, o que pode ter subestimado o custo direto e consequentemente o custo total da doença.

CONCLUSÃO

A UC tem um custo significativo para a população estudada, de US\$ 3,818.62 paciente-ano, sendo a maior parcela decorrente de custos diretos. Os altos custos de medicação, principalmente com o uso do omalizumabe, resultam na maior carga econômica para pacientes com UC. O absenteísmo foi o maior responsável pelos custos indiretos, correspondendo a 85%.

A idade, o gênero e o tempo de doença não interferiram no custo total. Quanto maior a escolaridade, a renda familiar e a gravidade da doença, maior o custo da UC.

Estudos multicêntricos, com maior número de pacientes e que incluam a valoração do absenteísmo, serão úteis para a melhor compreensão dos custos associados a UC em nosso país.

REFERÊNCIAS

- 1) França AT; Valle SOR. *Urticária e Angioedema – Diagnóstico e tratamento*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2013.
- 2) Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011; 66(3):317-330.
- 3) Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16(4):313-321.
- 4) Williams P, Kavati A, Pilon D, et al. Health care burden and treatment patterns in commercially insured children with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A real-world study in the United States. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 19; 39(3):201-211.
- 5) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-1414.
- 6) O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(1):89-104.
- 7) Lima. SO, Rodrigues CS, Camelo-Nunes IC, et al. Urticárias físicas: revisão. Artigo de revisão. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2006; 31(6): 220-226.
- 8) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64(10):1417-1426.
- 9) Dias GA, Pires GV, Valle SO, et al. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. *Allergy*. 2011; 66(11):1487-1493.
- 10) O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality to life. *Br J dermatol*. 1997; 136(2): 197-201.
- 11) Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(5):469-482.
- 12) 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(12): 2005-2016.
- 13) Dortas Junior SD, Valle SOR, Weller K, Santos OLR, Maurer M. Adaptação transcultural do questionário “Urticária Control Test” para o português brasileiro. *International Scientific Journal* 2017; 4(12): 167-175.
- 14) Miners A. Estimating 'costs' for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(9):745-751.

- 15) Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(9):869-890.
- 16) Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):653-671
- 17) Schultz AB, Chen CY, Edington DW. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(5):365-378.
- 18) Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, et al. Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study. *Acta Med Port*. 2019; 32(2):133-140.
- 19) Segel JE. Cost-of-illness Studies – A Primer. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics. 2006: 1-39
- 20) McIntyre D, Thiede M, Dahlgren G, Whitehead M. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts?. *Soc Sci Med*. 2006; 62(4):858-865.
- 21) Russell S. The economic burden of illness for households in developing countries: a review of studies focusing on malaria, tuberculosis, and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 71(2 Suppl):147-55.
- 22) Oliva-Moreno J, Trapero-Bertran M, Peña-Longobardo LM, Del Pozo-Rubio R. The Valuation of Informal Care in Cost-of-Illness Studies: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2017; 35(3):331–345.
- 23) Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review. CHE Research Paper 7. Centre for Health Economics; University of York 2005; 244-251.
- 24) Takemoto MLS. Guia metodológico para estimativas de custos para avaliações econômicas em saúde: doença pneumocócica e rotavirose em países da América Latina e Caribe. 2014. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas; Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Rio de Janeiro; 2014.
- 25) Delong LK, Culler SD, Saini SS, et al. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008; 144(1):35-39.
- 26) Zazzali JL, Broder MS, Chang E, et al. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108(2):98-102.
- 27) Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115(4):306-311.

- 28) Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues*. 2016; 11:57-59.
- 29) Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective [published correction appears in *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Aug 29]. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7(4): 535–545.
- 30) Ensina LF, Sano F, Silva KS et al. Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário. *Arq Asma Immunol*. 2019;3(1):51-6.
- 31) Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, Falcão-Amaral CS, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Braz J allergy Immunol*. 2018; 2(2): 209-224
- 32) Banco Mundial. Poder de paridade de compra (PPP). Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicador/PA.NUS.PPP>. Acessado em dez/2018.
- 33) Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Tabela Unificada de procedimentos. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir>. Acessado em dez/2018.
- 34) Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Versão 2014. Disponível em <http://cremers.org.br/pdf/cbhpm.pdf>. Acessado em dez/2018.
- 35) Brasil. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)- Secretaria-executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Tabelas de Medicamentos (Preço de fábrica/Preço Máximo ao Consumidor e Preço para Compras Públicas). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/regulacaodemercado/>. Acessado em dez/2018.
- 36) Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP). Boletim anual de preços (Preço médio da gasolina C ao consumidor, segundo grandes regiões e unidades da Federação 2003-2018. Disponível em: <http://data.anp.gov.br/?dw=59757>. Acessado em dez/2018.
- 37) Lacour JP, Khemis A, Giordano-Labadie F et al. The burden of chronic spontaneous urticarial: unsatisfactory treatment and healthcare resource utilization in France (the ASSURE-CSU study). *Eur J Dermatol*. 2018 Dec 1; 28(6):795-802.
- 38) Uysal P, Erge D. Effective treatment of different H1-antihistamine-refractory chronic urticaria phenotypes with omalizumab. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(4): 250–254.
- 39) BBC News Brasil. Mesmo com crises, Argentina ainda mantém índices de educação, saúde e igualdade melhores que os brasileiros. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-48536726>

- 40) Carrillo-Martin I, Dudgeon MG, Chamorro-Pareja N, et al. Cost-Utility of Routine Testing in Chronic Urticaria/Angioedema: A Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(8):2823-2832.
- 41) Lopes N, Dias LLS, Azulay-Abulafia L, Oyafuso LKM, Suarez MV, Fabrício L, Kobata CM, Cestari T, Gontijo B, Sabbag CY, Antonio JR, Romiti R, Perte PC. Humanistic and Economic Impact of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Brazil. *Adv Ther.* 2019; 36:2849-2865.
- 42) Maurer M, Houghton K, Costa C, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1):32.
- 43) Weller K, Maurer M, Grattan C, et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2015; 5:29.
- 44) Weller K, Maurer M, Grattan C et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clinical and Translation Allergy* (2015) 5: 29.
- 45) Barros DS. Escolaridade e distribuição de renda entre os empregados na economia brasileira: uma análise comparativa dos setores público e privado dos anos 2001 e 2013. *Rev Econ Contemp.* 2017; 21(3): 1-26.

APÊNDICE A – Termo de assentimento livre e esclarecido

Estudo: Estimativas de custos relacionados à urticária crônica em tratamento ambulatorial especializado

Pesquisadora Principal: Priscilla Filippo A.M. Santos

- Você/seu filho(a) está sendo convidado a participar da pesquisa acima.
- Você/ele(a) foi selecionado por estar em tratamento de urticária crônica no Ambulatório de Alergia e Imunologia da Policlínica Piquet Carneiro/UERJ e sua participação não é obrigatória.
- A qualquer momento você/ele(a) pode desistir de participar e retirar seu consentimento.
- Sua recusa não trará nenhum prejuízo em seu tratamento, em sua relação com a pesquisadora ou com a instituição (Policlínica Piquet Carneiro/Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ)
- O objetivo deste estudo é avaliar os custos diretos (com medicamentos, consultas, internações e outras medidas terapêuticas) e indiretos (dias perdidos na escola ou no trabalho, custos com transporte para tratamento) associados ao tratamento da urticária crônica.
- Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder uma série de perguntas na ocasião de suas consultas de rotina nos ambulatórios de Alergia e Imunologia na Policlínica Piquet Carneiro.
- Como trata-se de uma pesquisa sem nenhum procedimento experimental a ser testado, não há riscos relacionados com a sua participação.
- Os benefícios relacionados com a sua participação (ou de seu filho/filha) são o aumento do conhecimento dos custos relacionados a(s) sua(s) doença(s), o que fornecerá dados importantes para melhor planejamento de ações de prevenção, tratamento e reabilitação da urticária crônica, tanto no sistema de saúde público quanto no privado.
- As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Cada participante será identificado pelo número de seu prontuário médico e pelo número deste termo de consentimento assinado. Os dados coletados relacionados a número de telefone, e-mail, renda familiar, faltas ao trabalho ou escola e todos os demais serão tratados estatisticamente e terão sigilo assegurado.
- Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o Projeto de Pesquisa e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome do Participante da pesquisa

Data: ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa ou seu responsável

Dados do Pesquisador Principal

Dra. Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos – CRM 52.76672-0

Tel: 2334-2395 (Policlínica Piquet Carneiro) / 2868-8638 (Hospital Pedro Ernesto)

Data: ____/____/____

Assinatura da Pesquisadora

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecimento

Estudo: Estimativas de custos relacionados à urticária crônica em tratamento ambulatorial especializado

Pesquisadora Principal (A pessoa que fará a entrevista): Priscilla Filippo A.M. Santos

- Você está sendo convidado a participar da pesquisa acima.
- Você foi escolhido por estar em tratamento de urticária crônica no Ambulatório de Alergia e Imunologia da Policlínica Piquet Carneiro/UERJ e sua participação não é obrigatória.
- A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar a sua autorização.
- Se você se recusar a participar, o seu tratamento não será prejudicado em sua relação com a pesquisadora ou com a instituição (Policlínica Piquet Carneiro/Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ)
- O objetivo deste estudo é avaliar os custos diretos (com medicamentos, consultas, internações e outras medidas terapêuticas) e indiretos (dias perdidos na escola ou no trabalho, custos com transporte para tratamento) associados ao tratamento da urticária crônica.
- Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder várias perguntas na ocasião de suas consultas de rotina nos ambulatórios de Alergia e Imunologia na Policlínica Piquet Carneiro.
- Como trata-se de uma pesquisa sem nenhum procedimento experimental a ser testado, não há riscos relacionados com a sua participação.
- Os benefícios relacionados com a sua participação são o aumento do conhecimento dos custos relacionados a(s) sua(s) doença(s), o que fornecerá dados importantes para melhor planejamento de ações de prevenção, tratamento e reabilitação da urticária crônica, tanto no sistema de saúde público quanto no privado.
- As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Cada participante será identificado pelo número de seu prontuário médico e pelo número deste termo de assentimento assinado. Os dados coletados relacionados a número de telefone, e-mail, renda familiar, faltas ao trabalho ou escola e todos os demais serão tratados estatisticamente e terão sigilo assegurado.
- Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o Projeto de Pesquisa e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome do Participante da pesquisa

_____ Data: ____/____/____ Assinatura do
participante da pesquisa ou seu responsável

Dados do Pesquisador Principal

Dra. Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos – CRM 52.76672-0

Tel: 2334-2395 (Policlínica Piquet Carneiro) / 2868-8638 (Hospital Pedro Ernesto)

_____ Data: ____/____/____
Assinatura da Pesquisadora

APÊNDICE C – Instrumento de coleta: Custos relacionados a UC em Serviço Especializado

CUSTOS RELACIONADOS A U.C. EM TRATAMENTO ESPECIALIZADO TCLE N.: _____

A – Informações Gerais e Clínicas		Data da Coleta : ____/____/____		COLETA (1) (2) (3) (4)	
Iniciais:	Tel1:	Tel2:	DN: ____/____/____ (id: _____)		
E-mail:		Bairro:	Município:		
Ocupação atual:	Sexo: () Masc. () Fem.	Cor: () Pr () Pard () Br			
Renda Mensal Familiar R\$ _____ (n de familiares=____)	Peso: _____ g	Altura: _____ cm			
<input type="checkbox"/> T de sintomas: ____ a	<input type="checkbox"/> T diag: ____ a	T no Serviço: ____ a	Remissão atual? _____ m		
CU2QoL = _____	UAS = _____ Pápulas= _____ Prurido= _____	UAS 7 = _____ Pápulas= _____ Prurido= _____	AE presente: () sim () não AAS 7 = _____		
Frik test () pos : () neg	Calor:() pos () neg () NR	Frio: () pos () neg () NR	PT: () pos () neg () NR		
Diag: () UCE () UCAI/TSA + () U. Induzida: _____					
Outros diag: _____					
Observações: _____					
B – Número de visitas DE RÓTINA relacionadas a UC nos últimos 3 meses					
<input type="checkbox"/> UERJ/SUS: N= _____	<input type="checkbox"/> Plano Saúde: N = _____	<input type="checkbox"/> Particular: N = _____	(Custo unitário= R\$ _____)		
Número de visitas DE URGÊNCIA ou P.S. relacionadas a UC nos últimos 3 meses <input type="checkbox"/> NÃO					
<input type="checkbox"/> UERJ/SUS: N= _____	<input type="checkbox"/> Plano Saúde: N = _____	<input type="checkbox"/> Particular: N = _____	(Custo unitário= R\$ _____)		
Número de dias de internação relacionada a UC nos últimos 3 meses <input type="checkbox"/> NÃO					
<input type="checkbox"/> Quarto/enf.-UERJ/SUS: N = _____	<input type="checkbox"/> Plano Saúde: N = _____	<input type="checkbox"/> Particular: N = _____	(Custo total= R\$ _____)		
<input type="checkbox"/> CTI - UERJ/SUS: N = _____	<input type="checkbox"/> Plano Saúde: N = _____	<input type="checkbox"/> Particular: N = _____	(Custo total= R\$ _____)		
C – Número de dias perdidos nos últimos 3 meses: Na escola N = _____ No trabalho N = _____ <input type="checkbox"/> não aplicável					
D – Exames diagnósticos de rotina ou de urgência relacionados a UC/AE nos últimos 3 meses <input type="checkbox"/> NÃO REALIZOU					
Exame	N	Exame	N		
Frik test (incluir o da 1a consulta na 1a coleta)			CH50		
Provocação com calor (idem)			C3		
Provocação com frio (idem)			C4		
Teste de pressão tardia (idem)			VDRL		
Teste com soro/plasma autólogo (idem)			Anti HIV 1 e 2		
Hemograma (idem)			IgM/IgG para EBV		
VHS (idem)			IgM/IgG para CMV		
PCR (idem)			IgM/IgG para HSV 1 e 2		
EAS (idem)			Testes de leit imediata (n. antígenos)		
EPF (n. de amostras) (idem)			Dosagem de IgE específica		
Urinocultura		Outro: _____			
TSH		Outro: _____			
T4 livre		Outro: _____			
Anti-TPO		Outro: _____			
Anti-TGB		Outro: _____			
FAN		Outro: _____			
F. Reumatoide		Outro: _____			
ANCA		Outro: _____			

CUSTOS RELACIONADOS A U.C. EM TRATAMENTO ESPECIALIZADO

E – Gastos com transporte para consultas, internação e exames (IDA E VOLTA) nos últimos 3 meses

Passagens de ônibus/trem/metrô (transporte público) – R\$ _____

Táxi/Uber – R\$ _____

Carro/combustível (CALCULAR VALOR DE 1 LITRO DE GASOLINA/10 KM DE DISTANCIA) - R\$ _____

Outro/OBS: _____ - R\$ _____

F – Tratamento farmacológico (manutenção e resgate) relacionado a UC nos últimos 3 meses

Medicamento	Dosagem	Posologia	Início	Fim	Nº Doses
Anti-histaminicos de 2ª geração					
Anti-histaminicos de 1ª geração					
Anti-leucotrienos					
Anti IgE					
Ciclosporina					
Outros fármacos relacionados a UC					

G – Follow-up

Motivo de saída do estudo	<input type="checkbox"/> Retirada de consentimento	<input type="checkbox"/> Abandono do tratamento (mais de 4 meses)
	<input type="checkbox"/> Óbito - Data: ____ / ____ / ____ Causa: _____	
	<input type="checkbox"/> Outro: _____	
Próximos retornos em:	Observações:	Pesquisador:
____ / ____ / ____		
____ / ____ / ____		
____ / ____ / ____		

ANEXO A – Questionário de qualidade de vida na Urticária Crônica

CUQ2oL

Nome: _____

O objetivo deste questionário é medir o quanto a URTICÁRIA afetou a sua vida, NO DECORRER DOS ÚLTIMOS 15 DIAS. Cada pergunta tem 5 opções de respostas: NADA, POUCO, MAIS OU MENOS, MUITO OU MUITÍSSIMO. Marque com um X UMA RESPOSTA para cada pergunta.

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigada!

Quanto você se sentiu incomodado(a), nos últimos 15 dias, com os seguintes sintomas?

1. Coceira:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
2. Placas avermelhadas:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
3. Olhos inchados:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
4. Lábios inchados:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO

Você pode nos dizer quanto a urticária lhe atrapalhou, nos últimos 15 dias, nos seguintes momentos do seu dia a dia?

5. Trabalho:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
6. Atividade física:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
7. Sono:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
8. Lazer:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
9. Relacionamentos sociais (com parceiro(a), amigos e parentes):
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
10. Alimentação:
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO

Através das seguintes perguntas, gostaríamos de aprofundar as dificuldades e os problemas que podem estar ligados à urticária (referentes aos últimos 15 dias).

11. Você tem dificuldade para dormir?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
12. Você acorda durante a noite?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
13. Durante o dia, você se sente cansado(a) porque não dorme bem à noite?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
14. Você tem dificuldade para se concentrar?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
15. Você se sente nervoso(a)?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
16. Você se sente pra baixo?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
17. Você se sente limitado(a) na escolha da sua comida?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
18. Você fica com vergonha das lesões da urticária que aparecem no seu corpo?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
19. Você fica com vergonha de frequentar lugares públicos?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
20. É um problema para você usar determinados cosméticos (perfumes, cremes, loções, sabonetes e maquiagens)?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
21. Você se sente limitado(a) na escolha das suas roupas ?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
22. Suas atividades esportivas são limitadas por causa da urticária?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO
23. Você fica incomodado(a) com os efeitos colaterais causados pelos remédios usados no tratamento da urticária?
 Nada Pouco Mais ou menos Muito MUITÍSSIMO

Objetivo: avaliar o impacto da urticária crônica na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Método:

- Na primeira consulta médica em serviço de alergia/dermatologia, após ser realizado o diagnóstico de urticária crônica, o paciente deve ser apresentado ao questionário. Deve ser enfatizado que o paciente deve avaliar apenas o quanto a urticária interferiu na sua vida nos últimos 15 DIAS, e que o questionário é para avaliar apenas a URTICÁRIA. O paciente não deve levar em conta outros aspectos da vida e doenças que possam interferir na sua qualidade de vida;
- O paciente, durante a consulta médica, preenche o questionário composto por 23 perguntas;
- O profissional de saúde pode auxiliar na compreensão do questionário, porém sem interferir nas respostas.

Pontuação:

O CUQ2oL apresenta 23 perguntas.

Cada pergunta possui cinco opções de resposta, com a seguinte pontuação:

1: Nada 2: Pouco 3: Mais ou menos 4: Muito 5: Muííssimo.

O escore total mÍnimo do questionário é 23, e o mÁximo é 115.

23: excelente qualidade de vida – 115: pior qualidade de vida

Pode ser avaliado o escore total e de cada dimensão. O CUQ2oL, na versão em portuguÊs brasileiro, apresenta 3 dimensões:

Dimensões	Perguntas
I - Sono/estado mental/alimentao	10,11,12,13,14,15,16,17
II - Prurido/ impacto nas atividades diÁrias	1,2,5,6,7,8,9,22
III - Edema/limitaes/aparência	3,4,18,19,20,21,23

Não existe ainda um ponto de corte para definir prejuÍzo significante da QV em pacientes com UC no Brasil, mas o questionário CU-Q2oL pode ser Útil para: avaliar a evoluo e/ou resposta ao tratamento em um mesmo paciente ao longo do tempo; caracterizar grupos de pacientes de um mesmo Serviço ou comparar grupos de pacientes de Serviços diferentes; selecionar perfil de pacientes para um determinado estudo, de acordo com o comprometimento da QV pela UC.

Questionário de qualidade de vida para UrticÁria Crônica - CU-Q2oL					
Pergunta: nos Últimos 15 dias	Avaliaes				
	1	2	3	4	5
Quanto vocÊ se sentiu incomodado com os seguintes sintomas?					
1 Coceira					
2 Placas avermelhadas					
3 Olhos inchados					
4 Lábios inchados					
Quanto a urticÁria lhe atrapalhou nos seguintes momentos do seu dia a dia?					
5 Trabalho					
6 Atividade fÍsica					
7 Sono					
8 Lazer					
9 Relacionamento social (com parceiro(a), amigos e parentes)					
10 Alimentao					
Dificuldades e problemas que podem estar ligados à urticÁria					
11 VocÊ tem dificuldade para dormir?					
12 VocÊ acorda durante a noite?					
13 Durante o dia, vocÊ se sente cansado(a) porque não dorme bem à noite?					
14 VocÊ tem dificuldade para se concentrar?					
15 VocÊ se sente nervoso?					
16 VocÊ se sente "pra baixo"?					
17 VocÊ se sente limitado(a) na escolha da sua comida?					
18 VocÊ fica com vergonha das lesões da urticÁria que aparecem no seu corpo?					
19 VocÊ fica com vergonha de frequentar lugares pÚblicos					
20 É um problema para vocÊ usar determinados cosméticos (perfumes, cremes, loes, sabonetes e maquiagens?)					
21 VocÊ se sente limitado(a) na escolha das suas roupas?					
22 Suas atividades esportivas são limitadas por causa da urticÁria?					
23 VocÊ fica incomodado(a) com os efeitos colaterais causados pelos remédios usados no tratamento da urticÁria?					
	1	2	3	4	5
	Nada	Pouco	Mais ou Menos	Muito	MuÍíssimo

ANEXO B – Urticaria Activity Score diário e nos 7 dias que antecedem a próxima consulta

Escore de Atividade da Urticaria - Urticária Activity Score 7 - UAS 7

Nome: _____

Caro paciente,

O preenchimento desta escala irá nos ajudar a entender melhor a sua urticária. Comece uma semana antes da próxima consulta neste ambulatório, sendo que o sétimo (último) dia é o dia da consulta. Por favor, preencha uma vez por dia, tendo sempre como referência as suas queixas nas últimas 24 horas. Em cada dia, marque um X na melhor resposta para o número de lesões, e outro X para a intensidade da coceira. Não se esqueça de responder tudo!

Dias	Número de urticas (lesões de urticária) que apareceram na pele nas últimas 24 horas					Prurido (coceira) nas últimas 24 horas			Pontuação urticas	Pontuação prurido
	Nenhuma (0)	Menos de 20 lesões (1)	De 20 a 50 lesões (2)	Mais de 50 lesões (3)	Nenhum (0)	Leve, presente mas não incomoda nem atrapalha (1)	Moderado, incomoda mas não interfere nas atividades diárias e sono (2)	Grave, incomoda e interfere nas atividades diárias e sono (3)		
1	___									
2	___									
3	___									
4	___									
5	___									
6	___									
7	___									
Pontuação parcial										
Pontuação total										

Pontuação:

- Diária: Número de lesões - 0 a 3 pontos;
Prurido – 0 a 3;
Total diária: 0 a 6.

- UAS 7: 0-42

- 0: ausência de lesões e prurido – sem atividade da doença.
- 42: > 50 lesões e prurido intenso – atividade exacerbada da doença.

Categorização:

- UAS7 = 0: Livre de prurido e pápulas por 7 dias.
- UAS7 = 1-6: Indica UCE bem controlada tipicamente com prurido leve sem pápulas ou menos de 20 pápulas por 24 horas.
- UAS7 = 7-15: UCE LEVE – o prurido não incomoda e apresenta até 20 pápulas por 24 horas.
- UAS7 = 16-27: UCE MODERADA – prurido incômodo e apresenta até 50 pápulas por 24 horas.
- UAS7 = 28-42: UCE GRAVE – prurido intenso e > 50 pápulas ou grandes áreas confluentes.

ANEXO C – *Urticaria Control Test*

UCT – versão curta

Nome: _____

Data de nascimento: _____ / _____ / _____

Instruções: Você sofre de urticária. Com as seguintes perguntas, nós gostaríamos de avaliar o estado atual da sua doença. Por favor, leia atentamente cada pergunta e escolha, entre as cinco respostas existentes, aquela que mais se aproxima do seu caso. Por favor, não demore a pensar na resposta e lembre-se de responder a todas as perguntas e escolher apenas uma resposta para cada pergunta.

1. Quanto você sofreu com os **sintomas físicos da urticária (coceira, empolgação e/ou inchaço)** nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
2. Quanto a sua **qualidade de vida** foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
3. Com que frequência o **seu tratamento** para urticária não foi suficiente para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas?
 Muito frequente Frequente Algumas vezes Raramente Nunca
4. **De maneira geral**, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?
 Nada Pouco Mais ou menos Bem Totalmente

O escore total na versão curta varia de no mínimo 0 (zero), e no máximo 16 (dezesseis), definindo, respectivamente, pior e melhor controle da enfermidade. Não há uma versão validada do UCT para a língua portuguesa falada no Brasil. Por este motivo, a adaptação transcultural do UCT, um instrumento válido e confiável, é a melhor opção e está sendo realizada pelo grupo da UFRJ.

Urticaria Control Test – UCT – Teste de controle da urticária

UCT – versão estendida

Nome: _____

Data de nascimento: _____ / _____ / _____

Instruções: Você sofre de urticária. Com as seguintes perguntas nós gostaríamos de avaliar o estado atual da sua doença. Por favor, leia atentamente cada pergunta e escolha, entre as cinco respostas existentes, aquela que mais se aproxima do seu caso. Por favor, não demore a pensar na resposta e lembre-se de responder a todas as perguntas e escolher apenas uma resposta para cada pergunta.

1. Quanto você sofreu com os sintomas físicos da urticária (coceira, empolgação e/ou inchaço) nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
2. Quanto a urticária afetou negativamente você no trabalho, nos estudos, no seu tempo livre e/ou nas suas atividades esportivas nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
3. Quanto a urticária impediu você de ter um sono normal nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
4. Quanto você sentiu que a sua aparência foi afetada negativamente pela urticária nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
5. Quanto a sua qualidade de vida foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
6. Quanto você teve que evitar esforços físicos ou outros estímulos como calor, frio, pressão, luz ou fricção, por causa da urticária, nas últimas 4 semanas?
 Bastante Muito Mais ou menos Pouco Nada
7. Com que frequência o seu tratamento para urticária não foi suficiente para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas?
 Muito frequente Frequente Algumas vezes Raramente Nunca
8. De maneira geral, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?
 Nada Pouco Mais ou menos Bem Totalmente

ANEXO D – Aprovação pelo Comitê de Ética

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estimativa de Custos Relacionados a Urticária Crônica em Tratamento Ambulatorial Especializado

Pesquisador: Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos

Versão: 2

CAAE: 58283516.1.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 089095/2016

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Estimativa de Custos Relacionados a Urticária Crônica em Tratamento Ambulatorial Especializado que tem como pesquisador responsável Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos, foi recebido para análise ética no CEP UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro em 02/09/2016 às 12:52.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

Artigo submetido para a revista Allergy

Abstract

Economic burden of chronic urticaria in Brazil: a one year real life study

Background: The costs of chronic urticaria (CU) are unknown in Brazil. The objective of this study is to describe the costs related to its treatment.

Method: Longitudinal descriptive study of patients with chronic spontaneous urticaria and/or chronic inducible urticaria, who attended at least 4 visits in an outpatient clinic specialized in 12-month period. Those with other skin diseases and those who discontinued treatment were excluded. Patients were submitted to challenge tests, objective evaluation and treatment according to most recent guidelines. Data on direct and indirect costs of treatment were collected at each visit. The chi-square test, the Mann-Whitney test, Anova, the paired t-test, Post-Hoc Tukey and Wilcoxon's were used. A significance level of 5% was used.

Results: From November/2016 to December/2018, 55 out of 68 enrolled patients, completed the protocol. The cost of absenteeism and transportation was US\$ 21,125.84 and US\$ 3,755.69 respectively. The total indirect cost was US\$ 2 4,881.53 (US\$ 452.39 per patient-year; DP \pm 461.11). Expenses with appointments were US\$ 3,838.17. The total cost of laboratory tests was US\$ 6,607.39. The total cost with drugs was US\$ 174,697.58, of which US\$ 141,582.91 for the use of omalizumab for 12 patients. The total direct cost was US\$ 185,143.14 (US\$ 3,366.23 per patient-year, SD \pm 6,446.58), resulting in an overall disease related annual cost of US\$ 210,024.67 (US\$ 3,818.63 patient -year).

Conclusion: CU has a significant cost to the study population. The high medication costs, increased by omalizumab use, which is an effective option in patients with CU refractory to high-dose antihistamine treatment, results in the largest economic burden among patients with CU.

Key words: chronic urticaria, angioedema, quality-of-life

ARTICLE

Background: Chronic urticaria (CU) is a heterogeneous group of diseases characterized by the appearance of pruritic erytematopapular lesions of variable size and shape and generally fleeting duration, and/or angioedema, lasting more than 6 weeks. CU is currently classified as Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) and Chronic Induced Urticaria (CIndU). The latter can be triggered by various physical factors such as cold, heat, sunlight, vibration, pressure by contact with water or increase in body temperature. In a significant portion of cases, CSU has unknown origin or is been related to autoimmune mechanisms. It may also be associated, in a minority of cases, with medications such as opioids, anti-hypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), infections or parasitic infestations, food and autoimmune diseases such as diabetes mellitus, vitiligo, hypo/hyperthyroidism) (1-5).

Its prevalence in the general populations is estimated between 0.5 and 1%. It affects more women with peak incidence between 24-44 years, although it may be present in any age. The mean duration of symptoms is 2 to 5 years however in 20% of patients it may persist for more than 5 years. In the most severe cases the duration of the disease may exceed this period (1-5).

The diagnosis of CU is eminently clinical, based on detailed anamnesis since extensive diagnostic testing often does not reveal a cause. According to the current guidelines of the disease non-sedating antihistamines are considered the first line of treatment. The second line is the increase up to four times the dose which they are licensed if there is no control of symptoms. The third line therapeutic option is to add the monoclonal anti-IgE antibody omalizumab and in case of poor response, cyclosporin is the fourth option¹.

CU adversely affects patient's quality of life, especially in those in productive age. In addition, it has a considerable economic impact on patients, family and society, with an estimated mean cost of more than US\$ 2.000 per patient-year in the United States⁶. To date, there are no published studies on the costs of CU in Brazil.

The aim of this study was to estimate the economic costs related to the treatment of chronic urticaria in patients followed up in a specialized outpatient setting in a University Institution which attends patients in the Brazilian Public Unified Health System (UHS).

Methods

Longitudinal study of patients with diagnostic of CSU and or CindU who performed at least four visits to the Chronic Urticaria and Angioedema Ambulatory of the Allergy and Immunology Service at Piquet Carneiro Polyclinic - Rio de Janeiro State University (PPC-UERJ) in a 12-month period.

Patients with other chronic skin diseases and those who discontinued treatment were excluded. Patients who missed any scheduled appointment were actively contacted to return to a visit, reducing the drop out of the study. Socioeconomic and demographic characteristics, time of beginning illness and of follow-up in our Service were collected in the first consultation. Clinical variables collected in all visits were: quality of life assessment, obtained by Chronic urticaria Quality of Life Questionnaire - CU₂QoL (lower impact 23- greater impact 115), disease severity was assessed by Urticaria Activity Score (UAS) (no activity 0 - greater activity 6) and UAS7 (no activity 0 – greater activity 42) (7), which evaluates the number of papules and pruritus in the last seven days prior to the visit; Urticaria Control Test (UCT) using both short and long versions, with 4 and 8 questions respectively^{7,8}.

Economic data collected in all visits were: scheduled and unplanned visits, emergency room visits and admissions, complementary tests, used medications and transport costs for consultations, days of absenteeism at work and school of patients and their caregivers, regarding the 3 month period prior to each visit. The visits, medication and laboratorial tests were considered direct costs and transport and absenteeism as indirect costs. Consultations and medication were evaluated in categories of the single health system funded by the government, in the supplementary health system and in the private system funded by the patient. Transportation was categorized as public, private and social assistance vehicle. The absenteeism days were registered at school and at work for both, patients and caregivers. All values obtained in Brazilian currency reais R\$ were converted into dollars US\$ by the purchasing power parity in 2018, the year of last data collection, according to the World Bank¹¹. Subsequently, the monetary correlation was applied according to the inflation index accumulated in the period from 2016 to 2018¹². (Table 1)

Table 1 - Rating of Economic Components

Medical, nursery and pshychologist visits, urgency visits, hospitalizations and complementary diagnostic tests	
Unified Health System (UHS)	Internet UHS ambulatory and hospital information systems – SIA E SIH/SIGTAP/DATASUS ¹⁶
Suplemmentary Health System (SHS)	Brazilian classification table of hierarchical medical procedures (CBHPM) - version 2016, where value of 1 medical consultation was R\$ 91.65 (equivalent to US\$ 40.05) ¹⁷
Private system	Value informed by patient/parents
Medicines	
Provided by UHS	Table of medicines for public purchases from the Executive Secretariat of the Board of Regulation of Medicines (ANVISA/Health Ministry), updated in December, 2018 ¹⁸
Funded by patients	Tables of medications with factory and maximum prices to the consumer, provided by the Executive Secretariat of the Board of Regulation of Medicines (ANVISA/Health Ministry), updated in December, 2018 ¹⁸
Public collective transport (bus, train, subway) or taxi paid by patients	Value informed by patient/parents *
Private vehicle and public social assistance vehicles (from UHS)	Distances obtained from internet ¹⁹ . Cost calculated in the proportion of 1 liter of gasoline for each 10 kilometers of distance (round trip). Average price of March 2018 from Petroleum Nacional Agency ²⁰
Absenteeism	
At school	Number of lost days (not valued)
At work (for patients and parents or caregivers of patients < 15 days) #	Number of lost days: value of each day = personal monthly income / 21 days (average number of working days a month). Lost value = value of each day x n. of days
By social security benefits (SSB) due to urticaria (> 15 days)	Number of months: value of each month = monthly wage of worker. Lost value = monthly wage x number of months of SSB

After confirmation of the CU diagnosis, patients were submitted to CIndU provocation tests according to clinical history. Autologous serum skin test (ASST) was indicated in patients with urticaria refractory to treatment with standardized dose anti-H1 and that tolerate discontinuation these drugs for 7 days before testing⁵. All participants were examined and treated according to the most recent guidelines for the disease¹.

In the sensitivity analysis, we used the standard deviations in relation to the average cost of appointments, lab tests, medications, absenteeism and transportation to calculate the impact of the variation of each of them on the total cost.

For comparison of continuous data, we used analysis of variance (ANOVA) or Wilcoxon test respectively for data with or without normal distributions. For categorical data analysis were used the chi-square test (X^2) or Fischer's exact test, when the samples resulted in small numbers for comparison.

The significant results related to the CU total cost were submitted to multivariate analysis by linear regression with logarithmic transformation. Statistical analyses were performed using the SPSS version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), with $p < 0.05$ considered statistically significant.

The project was submitted and accepted by the local ethics committee. All provisions of National Health Council Resolution 196/96 were fulfilled, and the participants signed an informed consent form before data collection.

Results

In the period, between November 2016 to December 2018, a total of 68 patients were included and 11 (17%) dropped out of the study for lack of omalizumab, living in other Municipalities or State, lack of money for transportation and treatment and medical service change and two were discharged. Final study population comprised 55 patients (Table 2).

Table 2 - General characteristics of population

Variable	n	(%)
Gender		
Female	44	80
Male	11	20
Age		
Adults (> 18 years)	43	78
Children/Adolescents (< 18 years)	12	22
Ethnicity/skin color		
White	38	69
Black/Brown	17	31
Educational level		
Primary	28	51
High School	14	25
College/Post Graduation	13	24
Origin		
Rio de Janeiro City	43	78
Other cities	12	22
Occupation		
Employee	20	36
Student	14	25
Housekeeper	12	22
Retired	7	13
Unemployed	2	4
Type of urticaria		
CSU	24	44
CSU plus CindU	21	38
CindU	10	18
Associated Angioedema		
	24	43
Comorbidities		
Obesity	20	36
Arterial Hypertension	18	32
Rhinitis	10	18
Psychiatric disorders	10	18
Asthma	7	13
Hypothyroidism	4	7
Average family income	US\$ 1,428.09	SD ± 1,571.71

The mean duration of disease, the time until diagnosis and the follow-up time in the Service were 66 (SD ± 37), 24 (SD ± 23) and 18 months (SD ± 12), respectively.

Regarding patients with CindU, one had only chronic cold-induced urticaria, one had delayed-pressure urticaria (DPU) plus dermographic-urticaria, one had heat-induced plus dermographic-urticaria and 28 (51%) had only dermographism. The ASST test was performed in 32 patients, being positive in 20 (62.5%). The mean UAS at the first visit was 0,96 (SD \pm 1,33, range: 0-4) and at the last visit was 0,71 (SD \pm 1,18; range: 0-4). The mean UAS7 at the last visit was 4,56 (SD \pm 8,67; range: 0-37). The mean short UCT in the last visit was 11,29 (SD \pm 4,79; range: 2-16) and the long UCT was 23,33 (SD \pm 7,92; range: 6-32). The average quality of life at the first visit was 48 (SD \pm 18,67; range: 23-89) and at the last visit it was 41 (SD \pm 18,05; range: 23-91). Most patients (n = 41/75%) had one or more associated comorbidities. (Table 2)

The first-choice treatment prescribed for all patients was non-sedating antihistamines. The use of current standard, H1-antihistamines at licensed doses, was effective at resolving symptoms in 26 (47%) patients. The most frequently prescribed antihistamine was cetirizine (mean annual patient cost = US\$ 343.34; SD \pm 404.72), followed by loratadine (mean annual patient cost = US\$ 69.30; SD \pm 172.06) and hydroxyzine (mean cost = US\$ 16.37; SD \pm 61.58). In 12 refractory cases to antihistamines at a dose four times above the standard one, omalizumab was added to treatment, with improvement of UAS. Leukotriene receptor antagonist (montelukast) was used in six patients (mean annual patient cost = US\$ 17.46; SD \pm 83.02) and nine patients required short courses of oral corticosteroids (mean annual patient cost = US\$ 15.02; SD \pm 81.59). Only one patient was receiving long-term corticosteroids with side effects (psychiatric disturbances, thinning of the skin with bruising, weight gain and fat redistribution).

During the follow-up period, 23 (42%) patients required one or more extra visits and 5 (9%) had urgent consultations. Follow-up with psychologist was reported by 11% of patients. No patients were hospitalized during the follow-up period.

Table 3 - Results of the cost units evaluation

Cost Units	No. (total)	Total cost (US\$)
Direct Costs		
Scheduled medical visits	307	2,544.20
Nursing	291	919.52
Psychologist	59	186.78
Urgency/Emergency	11	187.67
Hospitalizations	0	0
Complementary exams	1.780	6,607.39
Medications doses	33.529	174,696.58
Omalizumab doses	62	141,582.91
Indirect Costs		
Transport	-	3,755.69
Absenteeism days	297	21,125.84

In our study, the most frequent laboratory tests performed were complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), which performed in all patients. Skin biopsies, were requested for 5% of patients. Costa C and colleagues described that CBC, ESR and CRP were performed in more than 76% of theirs series, and a skin biopsy was required for 10.2% of patients¹⁵.

Table 4 - Economic Burden of Chronic Urticaria

Type of Cost	Total	Mean*	SD**
Indirects			
Transport	US\$ 3,755.69	US\$ 68.28	± 77.00
Absenteeism	US\$ 21,125.84	US\$ 384.10	± 2,127.01
Total	US\$ 24,881.53	US\$ 452.39	± 461.11
Directs			
Appointments	US\$ 3,838.17	US\$ 69.79	± 112.09
Lab tests	US\$ 6,607.39	US\$ 120.13	± 63.81
Medications	US\$ 174,697.58	US\$ 3,176.31	± 6,271.71
Omalizumab	US\$ 141,582.91	US\$ 2,574.23	± 5,925.58
Total	US\$ 185,143.14	US\$ 3,366.23	± 6,446.58
Total Costs	US\$ 210,024.67	US\$ 3,818.63	± 7,101.74

* Patient-year (US\$); ** SD=Standard deviation

The total cost of CU treatment during one year was US\$ 210,024.67 for all patients, with a mean of US\$ 3,818.63 patient-year (SD ± 7,101.74). The highest indirect cost was due to absenteeism (US\$ 21,125.84; US\$ 384.10 patient-year; SD ± 2,127.01), one patient missed work for 90 days and after the use of omalizumab, she no longer missed working days.

During the study, no patients were receiving sick benefit. Among the direct costs, drugs had the most significant impact, mainly due to the use of omalizumab which represents 45% of the total cost with medicine (US\$ 141,582.91; US\$ 2,574.23 patient-year, SD \pm 5,925.58).

In the bivariate analysis, assessing the total cost, differences in education level, family income and UAS7 at the last visit were statistically significant. Table 5.

Table 5 - Bivariate Analysis for total costs

Variable	Mean (US\$)	SD \pm	<i>p</i>*	Post-Hoc <i>p</i>**
Gender				
Female	3,420.00	6,130.15	0.41	
Male	5,410.00	10,227.13		
Age				
0-19	796.48	721.00	0.21	
20-60	4,855.77	7,689.94		
>60	4,379.89	993.46		
Skin Color				
White	4,720.00	7,377.00	0.48	
Brown	1,810.00	2,981.40		
Black	4,486.93	8,088.94		
Education Level				
1) Primary	2,170.85	5,515.57	0.02	1 e 3; <i>p</i> = 0.02
2) High School	2,540.20	3,888.94		2 e 1; <i>p</i> = 0.98
3) College/Pos Grad	8,312.06	10,160.80		3 e 2; <i>p</i> = 0.76
Occupation				
Student	857.28	729.14	0.10	
Employee	6,881.40	9,073.86		
Retired	4,280.40	10,267.83		
Housekeeper	2,139.19	3,578.39		
Unemployed	1,018.00	301.50		
Family Income				
1) Until 3 salaries	2,378.89	4,704.00	0.00	1 e 4; <i>p</i> = 0.00
2) 3-5 salaries	1,332.16	763.81		2 e 4; <i>p</i> = 0.00
3) 5-10 salaries	7,664.00	9,418.00		3 e 2; <i>p</i> = 0.00
4) > 10 salaries	23,468.00	9,693.46		4 e 3; <i>p</i> = 0.01
Angioedema				
No	2,506.03	5,963.81	0.12	
Yes	5,513.06	8,166.33		
UAS7 last appointment (0-42)				
1) CIndU	1,733.11	4,048.12	0.01	0 e 4; <i>p</i> = 0.00
2) 0-6	3,552.28	7,312.07		1 e 4; <i>p</i> = 0.01
3) 7-15	2,204.38	3,319.86		2 e 4; <i>p</i> = 0.00
4) 16-27	4,359.66	7,255.66		3 e 2; <i>p</i> = 0.96
5) 28-42	17,109.02	11,711.70		3 e 4; <i>p</i> = 0.04

*Anova; **Teste de Tukey

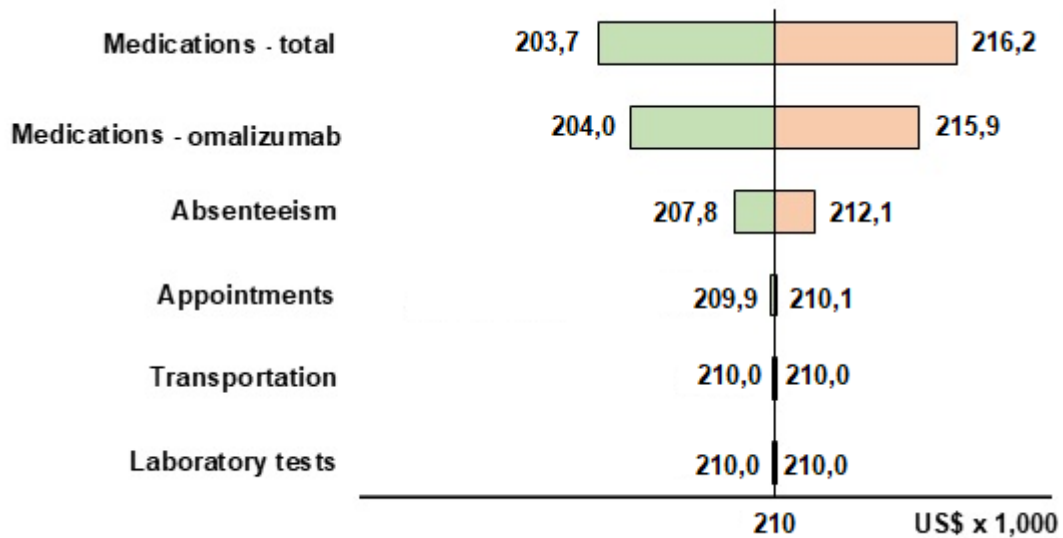
Bivariate analyzes between the cost of the CU and the other study variables, such as place of residence, time of disease, time of medical diagnosis, length of follow-up at the service, chronic urticarial control test at the last visit and type of urticarial were not statistically significant (data not shown).

When we performed the multivariate analysis, we observed that only family income remained statistically significant. **Table 6**

Table 6 - Multivariate Analysis

Variable	RC	CI 95%		P
Eduaction Level				
Primary	3.65	-14030.27	177.5.58	0.055
High School	1.41	-12431.66	3038.24	0.23
College/Pos Gra	Reference			
UAS7 last appointment				
Ucind	0.35	-12297.67	23236.05	0.54
0-6 (controlled)	0.3	-11679.45	20810.05	0.58
7-15 (mild)	0.24	-13046.4	21872.13	0.62
16-27 (moderate)	0.53	-11100.89	24235.62	0.46
28-42 (severe)	Reference			
Family income				
Until 3 salaries	25.34	-57995.88	-25489.99	0.00
3-5 salaries	26.41	-65195.17	-29200.08	0.00
5-10 salaries	18.8	-51734.46	-19.528.607	0.00
>10 salaries	Reference			

The tornado diagram (Figure 1) shows the total cost variation around the average of the different cost units. It shows the significant potential impact of variations associated with medications, majorly omalizumab, on the total cost of the disease.

Figure 1 - Sensitivity analysis/Tornado diagram

Discussion

The study sample consisted mainly of 25-45 years old, working women from Rio de Janeiro/Brazil, the second largest city of the country with an average active disease time of five years and a significant negative impact on quality of life at the first consultation in this study. Dias et al. reported a population from another University Hospital in Rio de Janeiro with similar clinical socio-demographic variables: 85.7% of woman with a mean age of 46 years, median disease duration period of 10 years and an average of 36 in CU2QoL score with the greater impact on dimension I (sleep/mental/status/eating)¹⁴. They described that 48.2% had CSU; 22.3% had associated CIndU, 28.5% with chronic urticaria with autoreactivity, and 23.2% had CindU alone¹⁴. In our sample, 18% had CIndU alone and 36.3% chronic urticaria with autoreactivity.

Approximately 70% had associated comorbidities in our sample, the most prevalent was obesity and hypertension, followed by rhinitis and psychiatric diseases. Similarly, Costa C and colleagues showed that 75% of patients reported having comorbidities, with the most frequent being cardiometabolic (52.6%) and depression (40.4%), followed by anxiety and allergic rhinitis, each one with 35.1% (15).

Antihistamines were prescribed for all patients, with the second generation being the most prescribed, majorly cetirizine followed by loratadine. The current standard of care, H1-antihistamines at licensed doses, was effective in resolving symptoms in 26 (47%) patients as

in the literature, less than 50% of patients with CSU/CIU controlled symptoms with the standard dose¹³.

Short courses of systemic oral corticosteroids (SOC) are recommended in patients with CindU/CSU if H1 or H2 antihistamines and, possibly, leukotriene modifiers failed (20). In the present study, 14.5% of patients used SOC for a short time and only one used for long period.

Total direct costs were responsible for the highest expenses, mainly due to the use of the medications, especially omalizumab. When we exclude this drug from costs, the average cost-year per patient decreases markedly.

The efficacy and safety of this drug is associated with a significant improvement in quality of life and a significant reduction in absenteeism and presenteeism²¹.

Maurer et al. performed a multicenter study with a 2-year evaluation period, where they observed that 39.6% and 29.3% of patients with CU, respectively, in Europe and Central America sought an emergency service. In our study, no patients were hospitalized during the follow-up period, but nine were consulted in emergency services for non-control of lesions and were medicated with oral and/or injectable corticosteroids. Costa *et. al.* showed that before the observational period of the study, 5.3% of patients had been hospitalized, and 50% had attended at least one primary care consultation¹⁵. DeLong and colleagues related only one patient out of 50 had a CIU-related hospitalization and the average initial laboratory workup represented 0.8% of the annual cost¹⁶. In our sample, the laboratory workup represented 3.3% of the annual cost.

Indirect costs were impacted by absenteeism, mainly due to visits to the clinics. One patient with severe urticaria/angioedema missed work for 90 days, with significant impact on her quality of life. After the introduction of omalizumab, disease control was achieved and no more working days lost had occurred.

The mean annual cost in our sample was US\$ 3,818.63 patient-year, with the indirect costs accounting for 10% of total. In 2005, DeLong and colleagues estimated the total annual cost of CU in USA was US\$ 2,047 per patient, with indirect costs accounting for 15.7% (16), proportionately higher than our results. Lacour et al. related the mean total direct cost of CSU was € 2,397 per patient year and was mainly driven by therapies (€ 1,435) and inpatient costs (€ 859). The indirect costs for four weeks were mainly due to presenteeism (€ 421) and loss of work productivity (€ 420)²².

A study in Latin America described the direct costs in a private health organization, in Buenos Aires/Argentina. The average annual direct cost per patient was US\$ 1,015 ± US\$ 752 (95% confidence interval 803-2003), without the use of omalizumab²³.

In 2019, Carrilo-Martin and cols. showed that a high cost with complementary tests (average of US\$ 569 ± 414) does not interfere with diagnosis and management of chronic urticaria. Thus, reinforcing that requesting a wide range of complementary exams in CU does not interfere with the diagnosis nor improve outcomes, and requesting only the necessary exams for each case is a better cost-saving approach. Comparatively, in our study in Brazil, the mean expenditure with exams was much lower²⁴.

Comparing to other chronic diseases, a similar study conducted in our service estimated the average total annual cost of asthma/rhinitis and respiratory infections at US\$ 1,276.72 per patient with a mean annual cost per patient related only to asthma of US\$ 1,140.94²⁵. In that study, there is no one asthmatic patient using omalizumab at that time.

Recently, an economic analysis conducted in Brazil has shown that the addition of omalizumab to the standard treatment for uncontrolled severe allergic asthma and to refractory chronic urticaria is cost-effective in the national setting, and its incorporation into supplemental health system is feasible^{26, 27}.

According with the bivariate analysis, the higher the schooling level, the family income and the severity of the disease, the higher is the costs of CU. This is probably because the patient with higher family income has more access to schooling and can buy medications at the highest cost. Patients with more severe disease often need to use four times the standard dose of antihistamines and even use omalizumab that greatly increases costs. It is important to emphasize that about 60% of “good responders” discontinue anti-histamines, therefore, omalizumab cost in complete responders could be calculated as a single therapy^{28, 29}.

However, in multivariate analysis, only family income remained statistically significant. This finding may be due to the fact that patients with higher family income have access to newer and more expensive drugs, in detriment of the use of antihistamines available in Brazilian UHS, such as loratadine and cetirizine.

Still in this context, a study performed in the United Kingdom showed that the use of omalizumab as an adjunctive therapy to SOC for patients with an inadequate response to the

CSU standard treatment represents a socially beneficial treatment option for the **National Health Service** of that country compared to continued standard treatment alone³⁰.

The cost units with the greatest potential impact on total cost were medications (majorly omalizumab) and absenteeism.

Our study had some limitations, such as having been performed in a tertiary care unit, a reference in chronic urticaria, with more severe patients and also we did not measure absenteeism, by logistic limitations in our scenario.

Conclusion

CU has a significant cost to the study population. The high medication costs, increased by omalizumab use, which is an effective option in patients with CU refractory to high-dose antihistamine treatment, results in the largest economic burden among patients with CU.

References

- 1) Zumberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-414.
- 2) Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA LEN task force report. Review article. *Allergy* 2011; 66: 317-330.
- 3) Broder SM, Raimundo K, Evgeniya A, Chang E. Resource Use and cost in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16:313-321.
- 4) Williams P, Kavati A, Pilon D, et al. Health care burden and treatment patterns in commercially insured children with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A real-world study in the United States. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39 (3):201-211.
- 5) França AT; Valle SOR. *Urticária e Angioedema – Diagnóstico e tratamento*. 3a. E Terceira edição. Rio de Janeiro. Revinter, 2013.
- 6) Vietri J, Stuart J, Turner MPH, Haijun T, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115(4); 306-311.
- 7) Dias GAC, Pires GV, Valle SOR, et al. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire – CU-Q2oL. *Allergy* 2011 Nov; 66 (11):1487-93.

- 8) Dortas Junior SD, Valle SOR, Weller K, Santos OLR, Maurer M. Adaptação transcultural do questionário “Urticária Control Test” para o português brasileiro. *International Scientific Journal*. 2017; 4 (12): 167-175
- 9) Uysal P, Erge D. Effective treatment of different H1-antihistamine-refractory chronic urticaria phenotypes with omalizumab. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(4):250-254.
- 10) Maurer M, Houghton K, Costa C, et. al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1):32.
- 11) Banco Mundial. Poder de paridade de compra (PPP). Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>. Acessado em dez/2018.
- 12) Portal Brasil. Índice de preços ao consumidor amplo (IPCA). Disponível em: <http://portalbrasil.net/ipca.htm>. Acessado em abril/2019.
- 13) Weller K., Maurer M, Grattan C, et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticarial. *Clinical and Translational Allergy* 2015; 5:29.
- 14) Dias GAC, Valle SOR, Levy S, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(6):754-9.
- 15) Costa C, Rosmaninho I, es J, Pina A, et al. Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practise Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study. *Acta Med Port* 2019; 32(2):133-140.
- 16) DeLong LK, Culler SD, Saini SS, et al. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticarial: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Ach Dermatol*.2008; 144(1):35-9.
- 17) Kapp A, Demarteau N. Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Clin Drug. Investig*. 2006; 26(1):1-11.
- 18) Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(3):547-65.
- 19) Ferrer M, Bartra J, Gimenez-Arnau A, et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(4):731-43.
- 20) Ledford D, Broder MS, Antonova E, et al. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticarial-chronic spontaneous urticarial. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:458-465
- 21) Gonçalo M. Improvements in quality of life and work productivity make omalizumab cost-effective for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):562-563

- 22) Lacour JP, Khemis A, Giordano-Labadie F, et al. The burden of chronic spontaneous urticarial: unsatisfactory treatment and healthcare resource utilization in France (the Assure-CSU study). *Eur J Dermatol*, 2018 Dec 1; 28(6): 795-802.
- 23) Parisi ACS, Ritchie C, Petriz N, Torres CM. Direct Medical Costs of Chronic urticaria in a private health organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Regional Issues*: 2016;11:57-59
- 24) Carrillo-Martin I, Dudgeon MG, Chamorro-Pareja N, et al. Cost-Utility of Routine Testing in Chronic Urticaria/Angioedem: A Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(8):2823-2832.
- 25) Costa E. Bregman M, Rufino R, Araújo DV. Economic burden of asthma in Brazil: a one real life cohort study. *World Allergy Organ J*.2015; 8(Suppl 1): A4
- 26) Sano F, Ensina LFC, Rubini NPM, et al. Cost-effectiveness and budget impact analysis of additional treatment of omalizumab in patients with severe uncontrolled allergic asthma. *Arq asma Alerg Immunol*. 2019;3(1):37-50
- 27) Ensina LF, Sano F, Silva EK, et al. Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria cost-effectiveness analysis and budgetary impact. *Arq asma Alerg Immunol*. 2019;3(1):51-63
- 28) Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A et al. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(7):735-42
- 29) Kulthanan K, Chaweekultrat P, Komoltri C et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 6(2): 586-99.
- 30) Graham J, McBride D, Stull D et al. Cost utility of omalizumab compared with standard of care for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Pharmacoeconomics* 2016; 34(8): 815–27.