

Ficha de Distribuição

Data: 23/12/2024

Página: 1

PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA

Documento



Resumo

Código: PRO-RCR-02
Versão: 00
Categoria: PRO-Protocolo
Elaborador: Alexandra Raimundo Garibaldi
Distribuidores: Aline de Conto; Fabiana Secco Furtado; Thais Giotti
Validade: 05/09/2027
Estrutura: Operadora / RCR - Rede Credenciada / PRO - Protocolo
Tipo: DOCX/PDF
Verificado: n/d
Aprovado: 31/10/2024 Leandro Blume
Data Versão: 31/10/2024
Data Criação: 05/09/2024
Acessos: 0
Status: Disponível
Tamanho: 209.312,00
Forma: REPOSITÓRIO
Local:
Disposição:
Obra: 5299

Lista de Distribuição do Documento:

Destinatário	Nº da Cópia	Data de Impressão	Data de Entrega	Data de Recolhimento	Data de Extravio	Ass.
Fabiana Secco Furtado	1	23/12/24	__/__/__	__/__/__	__/__/__	_____

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 1 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

1. OBJETIVO

Orientar a rede credenciada da operadora de saúde quanto ao tratamento padrão sugerido para pacientes adultos portadores de Urticária Crônica Espontânea (UCE), considerando custos, efetividade e segurança das alternativas disponíveis, assim como o rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), conforme a Resolução Normativa (RN) 465/2021 e suas alterações. As orientações aqui presentes não são restritivas, de modo que o uso de medicamentos não contemplados neste documento fica a cargo da equipe assistente.

2. DEFINIÇÕES

UCE - Urticária Crônica Espontânea;

ANS- Agência Nacional de Saúde Suplementar;

RN- Resolução Normativa.

3. DESCRIÇÃO DO PROCESSO

A UCE é definida pela presença de lesões de urticária recorrentes, angioedema, ou ambos, por um período igual ou maior a 6 semanas (1). A presença isolada de angioedema pode ocorrer em cerca de 10% dos casos e define UCE desde que não haja outra etiologia para o quadro.

3.1 Diagnóstico.

O diagnóstico é baseado na apresentação clínica - história detalhada e exame físico constituem a base da avaliação (1). Entre os diagnósticos diferenciais a se considerar citam-se: distúrbios mastocitários (incluindo mastocitose), síndrome hipereosinofílica, vasculite cutânea (urticária vasculite), eritema multiforme, lúpus eritematosos e doenças autoinflamatórias. Quando da suspeita de algum desses diagnósticos, investigação complementar faz-se necessária, podendo ser considerada a realização de biópsia cutânea (1) (2). Pode ser considerada a realização de exames básicos, como hemograma, VSG e/ou PCR. Investigação laboratorial extensa não é recomendada (1), assim como pesquisa de rotina de anticorpos anti IgE ou anti-FcεRI por não implicarem em mudança de tratamento (2).

3.2 Epidemiologia.

Estudo brasileiro identificou prevalência entre adultos de urticária crônica em tratamento de 0,21%

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 2 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

(IC95% 0,15 - 0,27) e prevalência de diagnóstico atual ou prévio de urticária crônica de 0,41% (IC95% 0,33-0,49) (3), resultados semelhantes a estudos de outros países (4)(5)(6). A prevalência da doença foi maior em mulheres e em indivíduos entre 45 e 54 anos de idade, sendo menor em indivíduos acima de 65 anos (3). A taxa de remissão espontânea da doença em um ano é de até 50% (7) mas cerca de 14% persistem com sintomas além de 5 anos (8) (9).

3.3 Tratamento.

Uma abordagem gradual é defendida por todas as principais diretrizes (1) (10).

3.3.1. Opções Medicamentosas.

Anti-histamínicos.

Os anti-histamínicos H1 de 2ª geração são a primeira escolha no tratamento medicamentoso (tabela 1) (1) (2). Quando não for atingido o controle dos sintomas com a dose padrão, pode-se aumentar a dose do anti-histamínico H1 de segunda geração de forma gradual, conforme tolerância, até o máximo de 4 vezes a dose padrão habitual ou até que seja atingido o controle clínico, o que ocorrer antes (1) (2)(10) (11) (12) (13) (14) (15) (16). Cerca de 74% dos casos refratários à dose padrão podem demonstrar melhora com o aumento da dose em até 4 vezes (17). O uso regular é recomendado, em vez de uso sob demanda (1) (2). Em gestantes, evitar aumento de dose de anti-histamínico de 2ª geração além da dose padrão.

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 3 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

Tabela 1. Anti-histamínicos H1 de 2ª geração recomendados para o tratamento de UCE.

Medicamento	Dose inicial recomendada
Desloratadina	5 mg ao dia, via oral
Levocetirizina	5 mg ao dia, via oral
Fumarato de rupatadina	10 mg ao dia, via oral
Cetirizina	10 mg ao dia, via oral
Fexofenadina	180 mg ao dia, via oral
Loratadina	10 mg ao dia, via oral
Ebastina	10 mg ao dia, via oral
Cloridrato de epinastina	20 mg ao dia, via oral

Omalizumabe

O Omalizumabe demonstrou melhorar o controle clínico de pacientes com refratariedade ao uso de anti-histamínicos em estudos clínicos e estudos de vida real (18) (19) (20). É aprovado para uso em UCE na dose de 300 mg a cada 4 semanas (1).

3.3.2. Etapas recomendadas para o tratamento medicamentoso.

- **1ª linha:** anti-histamínicos H1 de 2ª geração em dose padrão. Avaliação da resposta em 2 a 4 semanas.
- **2ª linha:** anti-histamínicos H1 de 2ª geração em doses até 4 vezes a dose padrão (exceto em gestantes). A avaliação de resposta a determinada dose se dá após 2 a 4 semanas de uso.

Observação 1: após alcançado o controle dos sintomas com o uso de anti-histamínicos, considerar a manutenção do tratamento por ao menos 3 meses antes de tentativa de redução ou suspensão. A redução ou suspensão do tratamento deve ser realizada de forma gradual. Caso ocorra retorno dos sintomas, deverá ser retomado o uso da dose com a qual houve controle clínico.

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 4 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

Observação 2: nos casos em que não for observada resposta satisfatória às 1ª e 2ª linhas de tratamento e cuja intensidade dos sintomas não justifique o uso da 3ª linha, considerar de forma individualizada a possibilidade de outras alternativas terapêuticas. Considerar as opções seguintes: a) Associação de Montelukaste 10 mg ao dia via oral ao uso de anti-histamínico, especialmente se há piora de sintomas com exposição a ácido acetilsalicílico, outros AINE ou aditivo alimentar (1) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32).

- **3ª linha:** associar ao uso anti-histamínico o medicamento Omalizumabe na dose de 300 mg subcutâneo a cada 4 semanas. O uso de Omalizumabe deverá obrigatoriamente observar os seguintes critérios:

- a) valor no escore UAS7 \geq a 28; e
- b) refratariedade ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração; e
- c) prescrição por dermatologista, imunologista ou alergista.

3.4 Monitoramento:

Os pacientes devem ser monitorados a cada consulta por meio de desfechos reportados pelo paciente, e em cada revisão de tratamento deverá ser apresentado valor atualizado para o Escore de Atividade de Urticária (Urticaria Activity Score - UAS7). O escore UAS7 varia entre 0 e 42 pontos, sendo valores iguais a 0 considerados como controle clínico pleno e valores \leq a 6 indicam controle satisfatório (1).

3.5 Reavaliação do Tratamento.

- **Primeira reavaliação:** no 4º mês de tratamento imunobiológico com Omalizumabe. Em casos em que não tenha sido alcançada resposta terapêutica, definida como valor de UAS7 \leq 6, o tratamento deverá ser suspenso definitivamente. Em casos em que tenha sido atingido UAS7 \leq 6, o tratamento deverá ser mantido até a 6ª dose.
- **Segunda reavaliação:** no 6º mês de tratamento imunobiológico com Omalizumabe. O tratamento deverá ser suspenso após a 6ª dose em pacientes que tenham atingido UAS7 = 0, para que seja observado se ocorreu evolução do quadro para remissão prolongada. A critério médico, poderá ser considerada a suspensão em casos em que o valor de UAS7 seja > 0 mas ≤ 6 .

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 5 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

- **Terceira reavaliação:** quando novamente solicitado o tratamento imunobiológico com Omalizumabe pelo médico prescritor em virtude de recorrência de sintomas após a suspensão ocorrida na segunda reavaliação.
- **Avaliações subsequentes:** a cada 6 meses. Nos casos em que foi atingido controle clínico ($USA7 \leq 6$), especialmente quando controle pleno ($UAS7 = 0$), deverá ser considerada nova tentativa de suspensão da medicação. A pedido da equipe assistente poderá ser avaliada a possibilidade do uso em dose reduzida, 150 mg mensal, ou aprazamento estendido, com aplicação a intervalos maiores do que 4 semanas, em casos nos quais tentativas prévias de suspensão da medicação tenham resultado em insucesso.

OBS: Em todas as reavaliações faz-se necessário o envio de fotos e o Escore de Atividade da Urticária (UAS7) atualizado para aquela reavaliação.

4. INDICADORES

- Taxa de suspensão continuada de omalizumabe, definida como suspensão por mais de 6 meses, após a 6ª aplicação;
- Taxa de suspensão continuada de omalizumabe a qualquer tempo;
- Taxa de redução de dose e/ou aumento de intervalo entre doses de omalizumabe;
- Taxa de uso de montelucaste (se dispensado pela OPS);
- Relação entre a taxa de uso de omalizumabe esperada na população assistida e a taxa de uso atual;
- Tempo médio de uso de omalizumabe por paciente.

5. DOCUMENTOS COMPLEMENTARES

Para avaliação de solicitação de Omalizumabe é obrigatório:

- Envio de FOTO de lesões.
- Envio de laudo médico contendo:

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 6 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

- Escore de Atividade da Urticária (UAS7) atual;
- Descrição do tratamento em curso, contendo nome, dose e tempo em uso.
- Descrição dos medicamentos usados previamente. Especificamente quanto a anti-histamínicos, deverá constar nome do medicamento, doses usadas e tempo de uso de cada dose.
- Descrição de comorbidades e de tratamentos em curso para demais doenças.

6. REGISTROS

Não se aplica.

7. REFERÊNCIAS

1. Zuberbier, T., Abdul Latiff, A. H., Abuzakouk, M., Aquilina, S., Asero, R., Baker, D., Ballmer-Weber, B., Bangert, C., Ben-Shoshan, M., Bernstein, J. A., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Brzoza, Z., Chong Neto, H. J., Church, M. K., Criado, P. R., Danilycheva, I. v., Dressler, C., Ensina, L. F., ... Maurer, M. (2022). The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(3), 734–766.
2. Ensina, L. F., Valle, S. O. R., Campos, R. A., Agondi, R., Criado, P., Bedrikow, R. B., Fluhr, J. W., Solé, D., & Zuberbier, T. (2019). Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*, 3(4).
3. Balp, M. M., Lopes da Silva, N., Vietri, J., Tian, H., & Ensina, L. F. (2017). The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatology and Therapy*, 7(4), 535–545.
4. Hellgren L. (1972). The prevalence of urticaria in the total population. *Acta allergologica*, 27(3), 236–240.
5. Sabroe, R. A., & Greaves, M. W. (1997). The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Archives of dermatology*, 133(8), 1003–1008.

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 7 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

6. Champion R. H. (1988). Urticaria: then and now. *The British journal of dermatology*, 119(4), 427–436.
7. Kozel, M. M., Mekkes, J. R., Bossuyt, P. M., & Bos, J. D. (2001). Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(3), 387–391.
8. Toubi, E., Kessel, A., Avshovich, N., Bamberger, E., Sabo, E., Nusem, D., & Panasoff, J. (2004). Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*, 59(8), 869–873.
9. Gaig, P., Olona, M., Muñoz Lejarazu, D., Caballero, M. T., Domínguez, F. J., Echechipia, S., García Abujeta, J. L., Gonzalo, M. A., Leonart, R., Martínez Cócera, C., Rodríguez, A., & Ferrer, M. (2004). Epidemiology of urticaria in Spain. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 14(3), 214–220.
10. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Abdul Latiff, A. H., Baker, D., Ballmer-Weber, B., Bernstein, J. A., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Buense Bedrikow, R., Canonica, G. W., Church, M. K., Craig, T., Danilycheva, I. v., Dressler, C., Ensina, L. F., Giménez-Arnau, A., Godse, K., Gonçalo, M., ... Maurer, M. (2018). The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73(7), 1393–1414.
11. Powell, R. J., du Toit, G. L., Siddique, N., Leech, S. C., Dixon, T. A., Clark, A. T., Mirakian, R., Walker, S. M., Huber, P. A. J., & Nasser, S. M. (2007). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. In *Clinical and Experimental Allergy* (Vol. 37, Issue 5, pp. 631–650).
12. Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Walter Canonica, G., Church, M. K., Giménez-Arnau, A. M., Grattan, C. E. H., Kapp, A., Maurer, M., Merk, H. F., Rogala, B., Saini, S., Sánchez-Borges, M.,

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 8 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

Schmid-Grendelmeier, P., Schünemann, H., Staubach, P., Vena, G. A., & Wedi, B. (2009). EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*, 64(10), 1427–1443

13. Guillén-Aguinaga, S., Jáuregui Presa, I., Aguinaga-Ontoso, E., Guillén-Grima, F., & Ferrer, M. (2016). Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*, 175(6), 1153–1165.

14. Staevska, M., Popov, T. A., Kralimarkova, T., Lazarova, C., Kraeva, S., Popova, D., Church, D. S., Dimitrov, V., & Church, M. K. (2010). The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(3), 676–682.

15. van den Elzen, M. T., van Os-Medendorp, H., van den Brink, I., van den Hurk, K., Kouznetsova, O. I., Lokin, A. S. H. J., Laheij-de Boer, A. M., Röckmann, H., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., & Knulst, A. C. (2017). Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clinical and translational allergy*, 7, 4.

16. Sharma, V. K., Gupta, V., Pathak, M., & Ramam, M. (2017). An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *The Journal of dermatological treatment*, 28(6), 539–543.

17. Marín-Cabañas, I., Berbegal-de Gracia, L., de León-Marrero, F., Hispán, P., & Silvestre, J. F. (2017). Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. Manejo de la urticaria crónica espontánea en la práctica clínica diaria siguiendo las indicaciones de la guía EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO. *Actas dermo-sifiliográficas*, 108(4), 346–353.

18. Casale, T. B., Win, P. H., Bernstein, J. A., Rosén, K., Holden, M., Iqbal, A., Trzaskoma, B. L., Yang, M., Antonova, E. N., Murphy, T., Scarupa, M. D., Sofen, H., & Kaplan, A. (2018). Omalizumab response in patients with chronic idiopathic urticaria: Insights from the XTEND-CIU study. *Journal of the*

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 9 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

American Academy of Dermatology, 78(4), 793–795.

19. Wang, L., Ke, X., Kavati, A., Wertz, D., Huang, Q., Willey, V. J., Stephenson, J. J., Ortiz, B., Paknis, B., Bernstein, J. A., & Beck, L. A. (2018). Real-world treatment patterns and outcomes of omalizumab use in patients with chronic idiopathic urticaria. *Current Medical Research and Opinion*, 34(1), 35–39.

20. Ensina, L. F., Valle, S. O. R., Juliani, A. P., Galeane, M., Vieira Dos Santos, R., Arruda, L. K., Melo, J. M. L., de Souza, P. K., Serpa, F. S., de Andrade, D. M., França, A. T., Campos, R. A., Camelo-Nunes, I., & Solé, D. (2016). Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. *International Archives of Allergy and Immunology*, 169(2), 121–124.

21. Wan, K. S. (2009). Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Journal of Dermatological Treatment*, 20(4), 194–197.

22. Pacor, M. L., Di Lorenzo, G., & Corrocher, R. (2001). Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 31(10), 1607–1614.

23. Erbagci, Z. (2002). The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(3), 484–488.

24. Nettis, E., Dambra, P., D'Oronzio, L., Loria, M. P., Ferrannini, A., & Tursi, A. (2001). Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Archives of dermatology*, 137(1), 99–100.

25. Nettis, E., Colanardi, M. C., Paradiso, M. T., & Ferrannini, A. (2004). Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled

	PROTOCOLOS			PRO
	PROTOCOLO PREFERENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA			PRO-RCR-02
	Data de Emissão: 05/09/2024	Data da Revisão: 05/09/2024	Número da Revisão: 00	Página: 10 de 10
APLICAÇÃO:	CÍRCULO SAÚDE			

study. *Clinical and Experimental Allergy*, 34(9), 1401–1407.

26. Godse K. V. (2009). Chronic urticaria and treatment options. *Indian journal of dermatology*, 54(4), 310–312.

27. Lorenzo, G. di., Luisa Pacor, M., Mansueto, P., Esposito Pellitteri, M., lo Bianco, C., Ditta, V., Martinelli, N., & Battista Rini, G. (2004). Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(3), 619–625.

28. Lorenzo, G. di., Pacor, M. L., Mansueto, P., Esposito-Pellitteri, M., Ditta, V., lo Bianco, C., Leto-Barone, M. S., di Fede, G., & Rini, G. B. (2006). Is there a role for antileukotrienes in urticaria? In *Clinical and Experimental Dermatology* (Vol. 31, Issue 3, pp. 327–334).

29. Lorenzo, G. di., D'alcamo, A., Rizzo, M., Leto-Barone, M. S., lo Bianco, C., Ditta, V., Politi, D., Castello, F., Pepe, I., Fede, G. di, & Rini, G. (2009). Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review. In *Journal of Asthma and Allergy* (Vol. 2).

30. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 2001 Jan;137(1):99-100.

31. Sarkar, T. K., Sil, A., Pal, S., Ghosh, C., & Das, N. K. (2017). Effectiveness and safety of levocetirizine 10 mg versus a combination of levocetirizine 5 mg and montelukast 10 mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5 mg: A double-blind, randomized, controlled trial. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 83(5), 561–568.

32. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 May 7;10(1):24.