

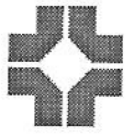
Débora Toassa Gomes Geschwandtner

TESTE DO SORO AUTÓLOGO EM URTICÁRIA CRÔNICA

Artigo de conclusão da Especialização em Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná/UFPR, sob a orientação dos professores Dr. Nelson Augusto Rosário e Dr. Carlos Antônio Riedi.

CURITIBA - PR

2013



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Rua: Pe. Camargo, 530 – sala 103 - fone: 3360-7938
Curitiba-Paraná

Curitiba, 01 de Fevereiro de 2013.

DECLARAÇÃO

Declaramos para fins de conclusão da especialização em Alergia e Imunologia Pediátrica que a monografia da médica **Débora Toassa Gomes Geschwandtner** foi analisada e aprovada pelos professores do Departamento de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

Atenciosamente,

Dr. Nelson Rosário Filho
Professor Titular de Pediatria
Coordenador do Curso de Especialização em Alergia Pediátrica
Hospital de Clínicas da UFPR

Teste do Soro Autólogo em Urticária Crônica

Autores: Débora Toassa Gomes Geschwandtner, Nelson Augusto Rosário, Carlos Antônio Riedi. Departamento de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná.

Objetivos: Os objetivos do estudo foram verificar a reatividade ao teste do soro autólogo (TSA) em crianças com urticária crônica idiopática (UCI), assim como analisar a relação entre o TSA, as características clínicas e o tratamento utilizado nesses pacientes.

Método: Estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários dos pacientes. Os dados foram arquivados em planilha Excel e para análise estatística foram utilizados os testes de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney* e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Incluídas as crianças com urticária crônica idiopática nos últimos 12 meses e submetidas ao TSA entre agosto/2001 à junho/2012. Soro autólogo (0,05ml) foi injetado via intradérmica e reações interpretadas após 30 minutos. Medicções que pudessem interferir na resposta cutânea foram interrompidas por pelo menos 7 dias antes do teste. O tratamento da UCI seguiu as diretrizes do EAACI guidelines (Allergy, 2009) e as crianças foram consideradas não responsivas ao tratamento se submetidas ao uso oral de anti-H₁ em doses habituais e que persistiram com os sintomas por no mínimo 3 meses.

Resultados: Foram incluídos 57 pacientes (61.4% meninos), com mediana de 10,6 anos (3,7-17,1 anos). Trinta pacientes (53%) apresentaram TSA positivo e 21/30 (70%) não responderam ao tratamento habitual ($p < 0,001$). Pacientes com TSA positivo ($n=30$) apresentaram maior frequência de sintomas [1.5 episódios/mês ($p < 0,05$)]. Quatorze por cento das crianças apresentaram níveis altos de anticorpo anti-peroxidase e 16.6% níveis altos de anticorpo antitireoglobulina. Porém, não houve relação significativa entre os títulos desses autoanticorpos com a positividade ao TSA. Não houve relação entre TSA positivo e C3, C4, TSH, T4, EPF, FAN, FR, ASO, VHS, anticorpo antiendomísio.

Conclusões: A frequência da reatividade ao TSA foi alta (53% dos pacientes), sendo assim, o TSA deve ser realizado em crianças com urticária crônica idiopática. Pacientes com TSA positivo apresentaram maior chance de não responder ao tratamento habitual.

Autologous Serum Skin Test in Chronic Urticaria

Débora Toassa Gomes Geschwandtner, Nelson Augusto Rosário, Carlos Antônio Riedi. Pediatric Allergy and Immunology, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil.

Objective: The aim of this study was to verify the reactivity to the autologous serum skin test (ASST) in children with chronic idiopathic urticaria (CIU), and its relationship with treatment response.

Method: Retrospective study using patients' records. Inclusion criteria was children with CIU in the last 12 months, that have been submitted to ASST between August/2001 to June/2012. Autologous serum (0.05 mL) was injected intradermally and reactions interpreted after 30 minutes. Medications that could suppress the skin response were withheld for 7 days prior skin testing. All patients had a thorough work-up for chronic urticaria and other illnesses. Treatment of CIU followed the EAACI guidelines (Allergy 2009) and children were considered non responsive if CIU persisted for at least 3 months under oral anti-H₁. Tests employed for statistical analysis were: Fisher, Student t test and Mann-Whitney test, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Fifty seven children, median age of 10.6 years (3.7-17.1ys) were included (61.4% males). Thirty patients (53%) had positive ASST and 21/30 (70%) did not respond to treatment ($p < 0.001$). Patients with positive ASST ($n=30$) had more frequent symptoms [1.5 episodes/mo. ($p < 0.05$)]. Fourteen per cent of children had high titles of ATPO and 16,6% had high titles of AATG. Nevertheless, there was no significant relationship between the high titers of these autoantibodies with the positivity to ASST. There was no relationship between a positive ASST and C3, C4, TSH, T4, ESR, CRP, ANF, endomysial antibody.

Conclusions: The frequency of reactivity to ASST was high and suggests it should be performed in children with chronic urticaria of unknown origin. Individuals with positive ASST did not respond to treatment like those with negative ASST.

- **Introdução**

A urticária crônica é definida pela presença de pápulas eritematosas espontâneas, fugazes e pruriginosas, com duração superior a seis semanas. As lesões podem estar presentes de forma contínua ou intermitente, associadas ou não a angioedema. Ocorre em aproximadamente 0,1% a 5% da população, podendo ser grave e de difícil controle.¹ É uma doença rara na infância, sendo que menos de 5% dos casos de urticária crônica ocorre em menores de 16 anos.³⁴ A urticária crônica acarreta danos à qualidade de vida, comparáveis aos pacientes portadores de coronariopatias e asma grave.²

De acordo com sua etiopatogenia, a urticária crônica pode ser decorrente do contato com substâncias alergênicas, estímulos físicos específicos, estímulos hormonais, distúrbios psicossomáticos. Porém, a etiologia da maioria dos casos de urticária crônica é desconhecida, inclusive na infância.³⁴

Nas últimas décadas, tem sido descrito um subtipo de urticária crônica denominada urticária

crônica auto-imune ou auto-reativa, devido à casos de associação de urticária crônica com autoimunidade tireoidiana e com a presença de auto anticorpos anti-IgE e/ou antirreceptores de alta afinidade da IgE circulantes no soro dos pacientes.

O teste do soro autólogo é um teste intra-dérmico realizado com o soro do próprio paciente e serve de *screening* para a detecção de fatores sorológicos liberadores de histamina, dentre estes, os autoanticorpos antirreceptores de IgE e/ou anti-IgE.

As crianças com urticária crônica, da mesma forma que os adultos, têm a capacidade de produzir autoanticorpos funcionalmente ativos dirigidos para os receptores de alta afinidade da IgE ou contra a própria IgE. Esse tipo de urticária tende a não responder satisfatoriamente à utilização das doses usuais dos anti-histamínicos. A associação com antagonistas dos receptores de leucotrienos pode ter efeito adicional, assim como o uso de imunossupressores⁶, como: ciclosporina, dapsona, metrotexate, colchicina, micofenolato, tacrolimus,

corticoides sistêmicos e até omalizumabe.

Visto a escassez de estudos na população pediátrica com urticária crônica, há interesse de verificar se a positividade do teste do soro autólogo se relaciona à maior gravidade da doença, na tentativa de, mais precocemente, diferenciar pacientes que possam responder melhor à terapêutica convencional ou alternativa.

Os objetivos do estudo foram verificar a reatividade ao teste do soro autólogo em pacientes pediátricos com urticária crônica acompanhados no ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná – UFPR, visto que esse teste é realizado com frequência no serviço; analisar a relação do teste do soro autólogo com as características clínicas desses pacientes (manifestações clínicas, doenças associadas, tratamento utilizado, exames complementares realizados).

- **Métodos**

O estudo foi retrospectivo, baseado na análise de prontuários dos pacientes e aprovado pelo

Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas do Paraná/UFPR. Os dados coletados dos pacientes incluíram idade, gênero, peso, estatura, resultados do teste do soro autólogo, do teste cutâneo alérgico para aeroalérgenos e de exames laboratoriais (hemograma, IgE total, VHS, PCR, FAN, ASO, AATG, ATPO, parasitológico de fezes, TSH, T4 livre, C4, C3, anticorpo anti-endomísio), presença de comorbidades, presença ou não de angioedema, tempo de duração da doença, tempo de duração das crises de urticária, remissão ou não dos sintomas há mais de 1 ano, piora com *stress* ou AINES, terapêutica utilizada ao longo do acompanhamento.

Os dados foram arquivados em planilha Excel. Para análise estatística, foram utilizados os testes de *Fisher* (para avaliação de associação de variáveis qualitativas) e os testes *t Student* e não-paramétrico de *Mann-Whitney* (para comparação dos pacientes dos grupos do teste do soro autólogo positivo e negativo, assim como responsivo e não responsivo ao tratamento, em relação às variáveis

quantitativas). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Foram incluídos 57 pacientes no estudo, todos portadores de urticária crônica idiopática e que realizaram o teste do soro autólogo, acompanhados no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná do período de agosto de 2001 a junho de 2012.

Todos os pacientes haviam sido submetidos ao teste do soro autólogo previamente. O teste foi realizado coletando-se 5ml de sangue venoso em tubo estéril e sem anticoagulante; preferencialmente em vigência de exacerbação da doença e sem uso de anti-histamínico por pelo menos 1 semana antes do teste. Após, o sangue foi centrifugado por 10 a 15 minutos para a separação do soro. Realizou-se, então, a antisepsia da pele com álcool 70% e foi injetado por via intra-dérmica, em área não comprometida, primeiramente 0,05ml de solução salina estéril na superfície volar do antebraço direito, o qual constituiu o controle negativo do teste. A uma distância de 3 à 5 cm, foi aplicado 0,05ml de soro autólogo. No antebraço direito, realizado *prick*

com histamina à 10mg/mL, o qual constituiu o controle positivo do teste. Após cerca de 30 minutos, foi realizado a leitura do teste, verificando-se a reatividade à histamina e medindo os maiores diâmetros vertical e horizontal das pápulas. O teste foi considerado positivo quando a média dos diâmetros da pápula do soro autólogo foi no mínimo 1,5mm maior que a da solução salina, acompanhada por eritema no local do soro autólogo.³⁵

Para análise das variáveis, foram considerados os grupos com teste do soro autólogo positivo e negativo e os grupos de resposta e não resposta ao tratamento; sendo considerado não responsivo aquele paciente que se submeteu ao tratamento habitual e não obteve o controle das urticas por no mínimo 3 meses. O tratamento habitual consiste na utilização de anti-histamínico anti-H1; todos os que necessitaram dobrar à quadruplicar a dose de anti-histamínico, que fizeram associação de 2 anti-histamínicos ou mais, associaram antagonista de leucotrieno, corticóide sistêmico ou mesmo imunomoduladores, foram

considerados não responsivos ao tratamento.¹¹

• **Resultados**

Foram incluídos 57 pacientes, com mediana de idade de 10,6 anos (3,7 - 17,1), de peso de 40kg (15 - 68,5) e de estatura de 138,8cm (98 - 173). A amostra foi composta de 35 meninos (61,4%) e 22 meninas (38,6%).

Trinta pacientes (53% da amostra) apresentaram positividade ao teste do soro autólogo (TSA) e 28 pacientes (49,1% da amostra) não responderam ao tratamento habitual, conforme descrito no método do estudo.

O TSA positivo e a não resposta ao tratamento não foram significativamente mais frequentes em um determinado gênero (tabelas 1 e 2).

Tabela 1* Gêneros por grupos TSA+/TSA- (N=57)

Gênero	TSA +	TSA -	P
M:F	16:14	19:8	0,276

Tabela 2* Gêneros por grupos resposta ou não ao tratamento (N=57)

Gênero	Não Resposta	Resposta	p
M:F	17:11	18:11	1

*Teste Exato de Fisher

Quando foram avaliadas as variáveis clínicas nos grupos TSA +

e TSA-, em relação à presença concomitante de angioedema recorrente, duração das crises de urticária por mais de 24 horas, piora das lesões com stress e com AINES, presença de doença auto-imune e idade do início dos sintomas, não houve diferença significativa na frequência dessas variáveis entre os grupos. As variáveis significativas foram às relacionadas à remissão e à frequência dos sintomas. A remissão dos sintomas há pelo menos 1 ano ocorreu mais no grupo com TSA negativo. A frequência dos sintomas, em média de episódios por mês nos últimos 6 meses, foi significativamente maior nos pacientes com TSA positivo, indicando que nesse grupo as crises de urticária foram mais frequentes (tabela 3).

Tabela 3 Variáveis clínicas por grupos TSA+/TSA-

Variável	TSA +	TSA -	P
Angioedema recorrente	24 (57,1%)	18 (42,9%)	0,367
Duração das crises > 24 horas	10 (50%)	10 (50%)	1
Piora com stress	3 (60%)	2 (40%)	1
Piora com AINES	1 (50%)	1 (50%)	1
Doença auto-imune	0	2 (100%)	0,1
Remissão há ≥ 1 ano	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,021

Início dos sintomas (anos)	Média = 6,1 ± 3,7	Média = 5,8 ± 3,9	0,742 (a)
Frequência dos sintomas (episódios/mês nos últimos 6 meses)	Mediana = 1,5 (0-28)	Mediana = 0,2 (0-28)	0,049 (b)

a) Teste *t-student* para amostras independentes

b) Teste não paramétrico de *Mann-Whitney*

Os pacientes que não responderam ao tratamento habitual iniciaram mais tarde com os sintomas (média de idade de 7,3 anos), se comparado com o grupo que respondeu ao tratamento (média de idade de 4,7 anos). Esse mesmo grupo não responsivo também apresentou número significativamente maior de episódios de urticária por mês, nos últimos 6 meses (com mediana de 2,9 episódios por mês). Em relação à presença concomitante de angioedema recorrente, duração das crises de urticária por mais de 24 horas, doenças auto-imunes associadas e tempo da doença, não houve diferença significativa na frequência dessas variáveis entre os grupos (tabela 4).

Tabela 4 Variáveis clínicas por grupos de resposta e não resposta ao tratamento

Variável	Não	Res-	p
----------	-----	------	---

	Res- posta	posta	
Angioedema recorrente	22 (52,4%)	20 (47,6%)	0,550
Duração das crises > 24 horas	8 (40%)	12 (60%)	0,399
Doença auto-imune	0	2 (100%)	0,237
Início dos sintomas (anos)	Média = 7,3 ± 3,3	Média = 4,7 ± 3,8	0,006 (a)
Frequência dos sintomas (episódios/mês nos últimos 6 meses)	Mediana = 2,9 (0 – 28)	Mediana = 0,2 (0 – 28)	0,016 (b)
Tempo da doença (anos)	Média = 3,9 ± 2,9	Média = 5 ± 3,4	0,204 (a)

a) Teste *t-student* para amostras independentes

b) Teste não paramétrico de *Mann-Whitney*

Para avaliação de atopia nos pacientes, foram analisadas as variáveis: presença de dermatite atópica, rinite, asma, eosinofilia, níveis de IgE total > 300, teste cutâneo alérgico para aeroalérgenos (TCA) positivo. A frequência dessas variáveis foi semelhante entre os grupos com TSA positivo e negativo, e também entre os grupos de resposta e não resposta ao tratamento (tabelas 5 e 6).

Tabela 5* Atopia nos grupos TSA+/TSA-

Variável	TSA +	TSA -	P
Dermatite atópica	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,599

Rinite	18 (48,6%)	19 (51,4%)	0,579
Asma	10 (55,6%)	8 (44,4%)	0,784
Eosinofilia >500	6 (54,5%)	5 (45,5%)	1
IgE total > 300	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0,111
TCA para aeroalérgenos positivo	11 (44%)	14 (56%)	1

Tabela 6* Atopia nos grupos de resposta e não resposta ao tratamento

Variável	Não Resposta	Resposta	p
Dermatite atópica	1 (33,4%)	2 (66,6%)	1
Rinite	17 (46%)	20 (54%)	0,585
Asma	12 (66,6%)	6 (33,4%)	0,090
Eosinofilia >500	5 (45,5%)	6 (54,5%)	1
IgE total > 300	7 (41%)	10 (59%)	0,115
TCA para aeroalérgenos positivo	10 (40%)	15 (60%)	0,761

*Teste Exato de Fisher

Na amostra estudada, 1 paciente apresentou tireoidite auto-imune (com FAN reagente e níveis de anticorpo antiperoxidase > 1000) e 1 paciente recebeu o diagnóstico de doença celíaca durante o acompanhamento ambulatorial (2 dosagens de anticorpo anti-endomísio positivas). Esses 2 pacientes apresentaram TSA negativo e responderam ao tratamento habitual.

Em relação aos exames complementares realizados durante o acompanhamento ambulatorial, embora com números pequenos de positividade e nem todos os pacientes da amostra realizaram todos os exames, observou-se que 14% dos pacientes apresentou níveis altos de anticorpo antiperoxidase e cerca de 16% apresentou níveis altos de anticorpo antitireoglobulina. Porém, não houve relação significativa entre os níveis aumentados desses autoanticorpos com a positividade ao TSA. O exame parasitológico de fezes apresentou considerável positividade, 7 de 28 pacientes que realizaram o exame (3 endolimax nana, 3 giardia lamblia, 1 taenia solium), sendo que todos foram adequadamente tratados. Não houve alteração em nenhum paciente que realizou a dosagem sérica de C4 e 1 paciente apresentou positividade ao anticorpo anti-endomísio (tabela 7).

Tabela 7 Exames realizados

Exame	N/Total (%)	TSA +	Não resposta
ASO >200 UI/ml	3/6 (50%)	2	3
FAN reagente	3/8 (37,5%)	1	2
PCR>0,5mg/d L	1/9 (11,1%)	1	1

VHS>20mm/1h	1/48 (2%)	1	1
EPF positivo	7/28 (25%)	6	4
T4L alterado	2/50 (4%)	1	1
TSH alterado	1/50 (2%)	0	0
ATPO>5,61	7/50 (14%)	4	5
AATG>4,11	8/48 (16,6%)	4	3
C4<10	0/41 (0%)	0	0
C3<80	2/36 (5,5%)	1	1
Ac anti- endomísio	1/35 (2,8%)	0	0

Todos os pacientes foram tratados com anti-histamínico anti-H1 (n=57) e metade da amostra utilizou associação de 2 tipos diferentes de anti-histamínicos ou mais na tentativa do controle das urticas (n=27). Cerca de 20% da amostra usou dose dobrada a quaduplicada de anti-histamínico (n=11). Em menor frequência foram utilizados anti-histamínico anti-H2 (n=5), montelucaste de sódio (n=5), colchicina (n=2) e prednisona (n=2). Um paciente em especial, além de todas as medicações já citadas, utilizou também dapsona, hidroxicloroquina e metotrexate. Obteve o controle das urticas somente com dapsona, porém evoluiu com anemia hemolítica, sendo necessário suspender a medicação.

Os pacientes com TSA positivo apresentaram maior chance de não responder ao tratamento habitual [p<0,001 (tabela 8)].

Tabela 8* TSA X Resposta ao Tratamento

Teste do Soro Autólogo	Resposta ao Tratamento N(%)	
	SIM	NÃO
POSITIVO	9 (31%)	21 (75%)
NEGATIVO	20 (69%)	7 (25%)
TOTAL	29	28

P<0.001

*Teste Exato de Fisher

• Discussão

O TSA é um teste de *screening* para a detecção de fatores sorológicos liberadores de histamina, dentre estes os auto-anticorpos anti-IgE e anti-receptor de IgE. A positividade ao teste sugere a presença de urticária crônica auto-imune, quando excluídas outras etiologias.

Urticária e/ou angioedema podem preceder, ocorrer junto ou aparecer após o diagnóstico de doenças auto-imunes como: tireoidite auto-imune, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melitus tipo 1, doença celíaca. Até o momento não há relação causal bem estabelecida entre essas doenças, nem tampouco evidência consistente que o tratamento

dessas doenças mude o curso da urticária. Pode haver uma predisposição genética para ocorrência de doenças auto-imunes em pacientes com urticária idiopática.³⁴ Por isso, alguns autores sugerem a repetição periódica de exames de triagem para doenças auto-imunes em crianças com urticária crônica de longa evolução. Na amostra estudada, 1 paciente apresentou tireoidite auto-imune e 1 doença celíaca, diagnóstico este devido à realização de anticorpo anti-endomísio durante a investigação da urticária crônica. Assim, é importante a monitorização de doenças auto-imunes nos pacientes pediátricos portadores de urticária crônica, principalmente naqueles com sintomas persistentes por período prolongado.

Embora houve número pequeno de positividade aos exames realizados na amostra estudada e nem todos os pacientes realizaram todos os exames, foi verificado que 14% dos pacientes apresentaram níveis elevados de anticorpo antiperoxidase e cerca de 16% apresentaram níveis elevados de

anticorpo tireoglobulina; percentuais estes maiores que a prevalência estimada desses auto-anticorpos na população geral, de acordo com Monge *et al*, 2007 e Baxi e Dinakas, 2005.

Os estudos são heterogêneos em relação à definição da refratariedade ao tratamento na urticária crônica. O critério utilizado no estudo é passível de questionamentos. Partiu-se do princípio que o pilar do tratamento é a utilização de AH anti-H1 em doses habituais.

Outra questão é o fato que 5 pacientes realizaram duas vezes o TSA, em momentos diferentes. Em 3 pacientes, os resultados foram concordantes (ambos positivos), ao passo que em 2 os resultados foram discordantes. Algumas perguntas a serem respondidas: o TSA negativa/positiva ao longo da história natural da urticária crônica? Qual a periodicidade ideal para a realização do TSA? Qual o comportamento dos auto-anticorpos anti-IgE ou contra receptor de IgE; há uma circulação sérica flutuante, transitória?

Na população estudada, observou-se que a urticária crônica não teve relação com a atopia. O

TSA deve ser realizado em pacientes com urticária crônica idiopática, visto que a frequência de positividade ao teste foi significativa (53%). Como não há disponibilidade de testes *in vitro* de liberação de histamina dos basófilos, nem tampouco determinação sérica de auto-anticorpos contra IgE ou receptores de IgE, o TSA deve ser realizado como um instrumento indireto para detectar esses auto-anticorpos. Os pacientes com TSA positivo apresentaram maior chance de não responder ao tratamento habitual. Nesses casos em que não há boa resposta aos anti-histamínicos, pode-se optar pelo tratamento com imunomoduladores mais precocemente, visto que provavelmente esses pacientes com TSA positivo sejam portadores de urticária crônica auto-imune e possam responder melhor a esse tipo de terapêutica.

Estudos prospectivos, randômicos e duplo-cego são necessários para verificar a efetividade da terapêutica com imunomoduladores em pacientes refratários ao tratamento e com TSA positivo, assim como para definir de

maneira mais confiável a resposta ao tratamento em pacientes pediátricos com TSA positivo e a variação dos resultados deste teste ao longo da história natural da urticária crônica.

• Referências

1. Kennard CD. Evaluation and treatment of urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 1995; 15: 785-801.
2. Baiardini J, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621-23.
3. Leznoff A, Joneer Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119: 636-40.
4. Leznoff A, Sussman G. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
5. O'Donnell B, Francis D, Swana G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153:331-5

6. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-edema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(5): 631-50.
7. Solé D, Bernd LAG, Filho NAR. Tratado de Alergia e Imunologia Clínica. São Paulo: Atheneu, p319-336, 2011.
8. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2009;103:496–501.
9. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317–330.
10. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136:197–201.
11. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1427–1443.
12. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006;45:1224–1227.
13. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy*. 2010;65:1478–1482.
14. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: An open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:145–148.
15. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:665–666.
16. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:569–573.
17. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-Fc(epsilon)RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic

- urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:492–499.
18. Biagtan MJ, Viswanathan RK, Evans MD, Mathur SK. Clinical utility of the Chronic Urticaria Index. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1626–1627.
19. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:465–474.
20. Ferrer M, Kaplan AP. Chronic urticaria: what is new, where are we headed. *Allergol Immunopathol.* 2007;35:57–61.
21. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol.* 2006;16: 402–405.
22. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: A prospective study involving 99 patients. *Dermatology.* 2004;208:98–103.
23. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:408–412.
24. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30:31–37.
25. Altrich ML, Halsey JF, Altman LC. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:28–34.
26. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1430–1434.
27. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:676–682.
28. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63:777–780.
29. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RI(alpha) (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:672–676.
30. Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS. Independent evaluation of a commercial test for “autoimmune” urticaria in normal and chronic

- urticaria subjects. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1584–1586.
31. Viswanathan RK et al. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 337-341.
32. Boguniewicz, M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29:433-438.
33. Ring J, Grosber M. Urticaria: Attempts at Classification. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012.
34. Miyahara, CIS. Urticária e Autoimunidade. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2006.
35. Castro, FFM. Diagnóstico Clínico e Laboratorial em Alergia. Barueri, SP: Manole, 2012: p95-108.

