



Urticária crônica espontânea: manifestações clínicas, diagnóstico, patogênese e história natural

Maria Laura Xavier Storti ¹, Maria Eduarda Martins de Oliveira ², Isabelle Cristyne Flávia Goulart de Pontes³, Maria Cecília Cunha da Silva Vieira ⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3986-3997>

Artigo recebido em 07 de Agosto e publicado em 27 de Setembro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A urticária espontânea crônica (UEC) é definida pela presença de urticária recorrente (também chamada de urticária ou pápulas), angioedema ou ambos por um período de seis semanas ou mais. **Objetivo:** discutir a urticária crônica espontânea: manifestações clínicas, diagnóstico, patogênese e história natural. **Metodologia:** Revisão de literatura das bases da Scielo, da PubMed e da BVS, de janeiro a março de 2024, com descritores “chronic spontaneous urticaria”, “clinical manifestations” e “diagnosis” foram inclusos artigos de 2019 a 2024 (162 estudos). excluíram-se estudos com outros critérios, com 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Urticária espontânea crônica (UCC) é definida pela presença de urticária (urticária), angioedema ou ambos por um período de seis semanas ou mais. O diagnóstico de CSU é feito clinicamente com base na aparência episódica de lesões urticariformes características, com ou sem angioedema. Um hemograma completo com diferencial, uma proteína C-reativa (CRP) ou velocidade de hemossedimentação (ESR) e possivelmente um nível de hormônio estimulante da tireoide (TSH) são sugeridos no diagnóstico, embora esses laboratórios sejam normais na maioria dos pacientes que não apresentam sinais e sintomas de doença sistêmica. Nenhum gatilho ou etiologia específica pode ser identificada em 80 a 90 por cento dos adultos e crianças com CSU se uma história cuidadosa não sugerir uma, embora os pacientes possam ser capazes de identificar fatores que agravam o distúrbio uma vez que ele esteja presente. As hipóteses mais bem desenvolvidas envolvem fatores de liberação de histamina e defeitos na sinalização e/ou função dos basófilos. **Conclusão:** A UEC é um distúrbio autolimitado na maioria dos pacientes, com uma duração média da doença de dois a cinco anos, embora a UEC ativa prejudique significativamente a qualidade de vida.

Palavras-chave: Urticária Crônica Espontânea; Manifestações Clínicas; Diagnóstico.



Chronic spontaneous urticaria: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and natural history

ABSTRACT

Introduction: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is defined by the presence of recurrent urticaria (also called hives or wheals), angioedema, or both for a period of six weeks or more. **Objective:** to discuss chronic spontaneous urticaria: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and natural history. **Methodology:** Literature review of the Scielo, PubMed and VHL databases, from January to March 2024, with descriptors “chronic spontaneous urticaria”, “clinical manifestations” and “diagnosis”, articles from 2019 to 2024 (162 studies) were included. . studies with other criteria were excluded, with 05 articles in full. **Results and Discussion:** Chronic spontaneous urticaria (CCU) is defined by the presence of urticaria (urticaria), angioedema, or both for a period of six weeks or more. The diagnosis of CSU is made clinically based on the episodic appearance of characteristic urticarial lesions, with or without angioedema. A complete blood count with differential, a C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR), and possibly a thyroid-stimulating hormone (TSH) level are suggested in diagnosis, although these labs are normal in most patients who do not present signs and symptoms of systemic disease. No specific trigger or etiology can be identified in 80 to 90 percent of adults and children with CSU if a careful history does not suggest one, although patients may be able to identify factors that worsen the disorder once it is present. The best developed hypotheses involve histamine releasing factors and defects in basophil signaling and/or function. **Conclusion:** UEC is a self-limiting disorder in the majority of patients, with an average disease duration of two to five years, although active UEC significantly impairs quality of life.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria; Clinical Manifestations; Diagnosis.

Instituição afiliada: 1-Médica, Uni-FACEF (Centro Universitário Municipal de Franca); 2-Médica; UNINASSAU – Recife/PE; 3-Médica; Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT; 4- Médica; Universidade Nove de Julho – Osasco/SP.

Autor correspondente: Maria Laura Xavier Storti - cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A urticária espontânea crônica (UEC) é definida pela presença de urticária recorrente (também chamada de urticária ou pápulas), angioedema ou ambos por um período de seis semanas ou mais. Existem várias teorias sobre a patogênese da UEC, nenhuma das quais foi estabelecida de forma conclusiva. A UEC é um distúrbio autolimitado na maioria dos pacientes, com uma duração média da doença de dois a cinco anos, embora a UEC ativa prejudique significativamente a qualidade de vida [1].

O termo "urticária espontânea crônica" (UCC) se refere a pacientes com urticária recorrente por seis semanas ou mais, bem como aqueles com urticária e angioedema. Observe que, desde 2017, as diretrizes internacionais incluem angioedema idiopático isolado sem urticária na definição de UCC, desde que outros distúrbios de angioedema (especialmente aqueles mediados por bradicinina) tenham sido excluídos [1,2]. Portanto, a UCC apresenta um fenótipo predominante de urticária em aproximadamente metade dos pacientes, uma mistura de urticária e angioedema em aproximadamente 40 por cento e principalmente angioedema em 10 por cento. No entanto, há considerações diagnósticas adicionais em pacientes com angioedema isolado, que são discutidas em mais detalhes separadamente.

O termo "espontâneo" é incluído para diferenciar CSU de várias formas de urticária induzível, que são urticárias desencadeadas por estímulos físicos, como calor, frio, pressão aplicada à pele, exercícios, água, vibração e luz solar. A urticária física também é chamada de "urticária induzível".

Outros termos para UCE incluem "urticária idiopática crônica" e o termo geral "urticária crônica". Preferimos o termo "urticária crônica espontânea" em relação aos outros, embora ele não seja tão familiar para não especialistas.

A qualquer momento, a CSU afeta até 1 por cento da população geral nos Estados Unidos, e acredita-se que a prevalência seja semelhante em outros países [3-7]. Tanto crianças quanto adultos podem desenvolver CSU, embora seja mais comum em adultos. Em adultos, as mulheres são afetadas duas vezes mais que os homens [8], e a condição começa mais comumente na terceira a quinta décadas de vida.

Pretende-se discutir a urticária crônica espontânea e suas manifestações clínicas, diagnóstico, patogênese e história natural.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre visão geral da urticária crônica com os seguintes descritores: “chronic spontaneous urticaria”, “clinical manifestations” e “diagnosis”, com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base em melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a dermatopatologia, com referências teóricas na cirurgia com caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de março a abril de 2024, com descritores em inglês “chronic spontaneous urticaria”, “clinical manifestations” e “diagnosis” e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 162 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Urticária espontânea crônica (UCC) é definida pela presença de urticária (urticária), angioedema ou ambos por um período de seis semanas ou mais. Estima-se que aproximadamente 1% da população adulta desenvolva UCC em algum momento de suas vidas. Adultos são afetados com mais frequência do que crianças, e mulheres são afetadas com mais frequência do que homens. As manifestações clínicas da UCC podem ser limitadas à pele, embora alguns pacientes relatem sintomas sistêmicos associados. Sinais e sintomas cutâneos. As lesões urticariformes (também chamadas de urticária) apresentam três características típicas [1]: uma área de inchaço central de vários tamanhos, geralmente com eritema circundante, embora o eritema possa ser difícil de apreciar em tons de pele mais escuros; uma sensação de coceira e um curso de tempo fugaz para uma lesão individual (geralmente de 30 minutos a 24 horas), com a pele retornando ao normal sem equimoses.

A urticária pode ser redonda, anular ou serpiginosa. Qualquer área do corpo pode ser afetada. Áreas nas quais as roupas comprimem a pele (por exemplo, sob os cós) ou a pele esfrega (axilas) são às vezes afetadas mais extensivamente. Pacientes com prurido intenso podem ocasionalmente ferir a pele ao coçar, resultando em escoriações (erosões

e crostas superficiais). As lesões podem parecer achatadas se o paciente estiver tomando anti-histamínicos H1.

Angioedema, se presente, é definido como inchaço submucoso ou subcutâneo episódico que geralmente é assimétrico na distribuição e afeta partes não dependentes do corpo, como lábios, bochechas, áreas periorbitais do rosto, extremidades e genitais [9-11]. Ele normalmente se desenvolve ao longo de minutos a horas e se resolve gradualmente ao longo de um a três dias, dependendo da gravidade inicial. As áreas afetadas geralmente parecem levemente doloridas, dormentes ou formigantes, em vez de pruriginosas.

Um subconjunto de pacientes com UCE relata sintomas sistêmicos, incluindo dor de cabeça, fadiga, mal-estar, dor ou inchaço nas articulações, chiado, rubor, sintomas gastrointestinais, dor muscular ou óssea e palpitações [12].

Várias diferenças entre CSU pediátrica (<18 anos de idade) e adulta foram identificadas em um estudo retrospectivo de 162 crianças e 589 adultos encaminhados para uma clínica de alergia/imunologia [13]. Pacientes pediátricos, comparados com adultos, eram menos propensos a apresentar angioedema (19 versus 60 por cento), tinham uma duração média mais curta dos sintomas (5 versus 12 meses) e eram mais propensos a melhorar com anti-histamínicos, tanto em doses padrão quanto mais alta.

A CSU é diagnosticada clinicamente com base no aparecimento episódico e transitório de lesões urticariformes características, com ou sem angioedema, por um período de seis semanas ou mais. Uma história detalhada e exame físico formam a base da avaliação [14-17]. Vários parâmetros de prática foram publicados para o diagnóstico de CSU.

O histórico clínico é um elemento importante da avaliação. O histórico deve incluir os sinais e sintomas associados às lesões, duração das lesões individuais e angioedema acompanhante. Se os sinais e sintomas forem consistentes com CSU, o questionamento deve se concentrar em identificar uma possível causa subjacente e em garantir que o paciente não tenha evidências de uma doença sistêmica mais séria.

Para excluir uma causa específica, os clínicos devem questionar os pacientes sobre quaisquer medicamentos recentemente administrados, incluindo antibióticos, antiinflamatórios não esteroides (AINEs) e terapias hormonais [18,19]. Devem ser feitas perguntas sobre viagens recentes, infecções, mudanças no estado de saúde, outras condições atópicas, histórico sexual e revisão completa dos sistemas. Nenhuma causa



externa pode ser identificada em 80 a 90 por cento dos adultos e crianças com urticária recorrente que persiste por mais de seis semanas, uma vez que essas causas conhecidas são excluídas [20-22]. As várias causas identificáveis da urticária são discutidas em mais detalhes em outro lugar.

Os pacientes devem ser questionados exaustivamente sobre sinais e sintomas de doença sistêmica, como febre, perda de peso, artralguas, artrite, sensibilidade ao frio ou ao calor, dor abdominal e dor óssea [23]. Ocasionalmente, urticária ou vasculite urticariforme será uma característica de apresentação de um distúrbio sistêmico subjacente, como lúpus eritematoso sistêmico. Doenças sistêmicas que podem se apresentar com urticária acompanhada de outros sinais e sintomas e distúrbios que envolvem vasculite

Embora não sejam a única causa dos sintomas, certos fatores agravam a CSU em um subconjunto substancial de pacientes.

Alguns pacientes com CSU têm algumas crises que são desencadeadas por estímulos físicos. Como exemplo, o calor (chuveiros quentes, umidade extrema) é um gatilho comum para muitos pacientes com CSU, e roupas ou tiras apertadas também podem agravar os sintomas. Em contraste, pacientes nos quais fatores físicos são o principal gatilho para os sintomas são mais apropriadamente diagnosticados como portadores de uma síndrome urticariforme induzível, como urticária colinérgica ou urticária de pressão tardia. [24-28]

Medicamentos antiinflamatórios pioram os sintomas em 25 a 50 por cento dos pacientes com UCE.

Os pacientes frequentemente relatam sintomas mais graves durante períodos de estresse físico ou psicológico. No entanto, faltam evidências de que os fatores psicossociais sejam de alguma forma causais.

Embora a alergia alimentar seja uma causa rara de CSU, alguns pacientes relatam que variações na dieta, particularmente refeições ricas ou alimentos picantes, agravam os sintomas. O álcool também agrava os sintomas em alguns. As interações entre dieta e CSU são discutidas separadamente.

É improvável que exames laboratoriais de rotina revelem anormalidades quando o histórico clínico não sugere uma etiologia alérgica subjacente ou a presença de doença sistêmica [29-32]. As diretrizes sugerem obter inicialmente um conjunto limitado de laboratórios para rastrear os distúrbios sistêmicos que podem envolver urticária.



Um hemograma completo com diferencial geralmente é normal em pacientes com UCE. Eosinopenia (ou seja, uma contagem absoluta de eosinófilos de <50 células/microL) estava presente em aproximadamente 10 por cento dos pacientes com UCE em um grande estudo de 1259 pacientes e foi associada à basopenia, doença mais grave, autoimunidade e resposta ruim ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração e omalizumabe [33]. A eosinopenia está presente em aproximadamente 5 por cento da população em geral e tem sido associada a vários estados de doença [34]. Os números de eosinófilos devem ser avaliados quando o paciente não recebeu glicocorticoides recentemente, o que causa uma rápida redução nas contagens de eosinófilos.

A eosinofilia deve levar à avaliação de um distúrbio atópico ou infecção parasitária. A basopenia tem sido associada a uma doença mais grave. Ambos os testes são normais na maioria dos casos de UCE, embora uma elevação de alguns pontos da VHS também seja comum em UCE não complicada. Elevações significativas na VHS ou na PCR foram correlacionadas com doença mais grave, comprometimento da qualidade de vida e não resposta a anti-histamínicos [35-38]. Tais elevações devem levar a uma investigação mais aprofundada de doenças sistêmicas, como doenças autoimunes, reumatológicas, infecciosas ou neoplásicas. Tal avaliação pode incluir a medição de anticorpos antinucleares, crioglobulinas, sorologias para hepatite B e C, complemento hemolítico total e uma eletroforese de proteína sérica.

A medição de rotina do TSH não foi endossada pelas diretrizes internacionais de 2017 ou 2022 [39]. No entanto, alguns médicos medem o TSH em adultos com CSU e/ou obtêm autoanticorpos da tireoide (antitireoglobulina, anticorpos antimicrosossomais ou ambos), enquanto outros o fazem apenas se o nível de TSH for anormal. A doença autoimune da tireoide é incomum em crianças com CSU [40].

A utilidade de testes laboratoriais mais extensos em pacientes com CSU foi analisada na revisão sistemática mencionada anteriormente, que concluiu que apenas VHS (ou PCR) e hemograma completo, com diferencial, eram testes de triagem úteis. Esta revisão analisou 29 estudos (incluindo 6.462 pacientes) nos quais foram realizadas investigações para distúrbios médicos subjacentes [41-43]. Doenças internas potencialmente causadoras foram identificadas em apenas 1,6% dos pacientes, e não houve associação entre o número de testes solicitados e a identificação de um distúrbio subjacente.

Os testes para diagnóstico incluem o teste cutâneo de soro autólogo, vários testes de ativação de basófilos e testes para autoanticorpos para o receptor de imunoglobulina E (IgE) ou a região Fc da IgE [44].

O diagnóstico de CSU é feito clinicamente com base na aparência episódica de lesões urticariformes características, com ou sem angioedema, na maioria dos dias da semana por um período de seis semanas ou mais. Um hemograma completo com diferencial, uma proteína C-reativa (CRP) ou velocidade de hemossedimentação (ESR) e possivelmente um nível de hormônio estimulante da tireoide (TSH) são sugeridos no diagnóstico, embora esses laboratórios sejam normais na maioria dos pacientes que não apresentam sinais e sintomas de doença sistêmica. [45]

A biópsia de pele não é necessária para o diagnóstico de rotina de UCE, embora seja indicada para excluir vasculite urticariforme se houver sinais ou sintomas consistentes com um processo vasculítico ou em pacientes raros com características de mastocitose. [46]

Os testes usados em investigações de patogênese incluem os testes cutâneos de soro e plasma autólogos (ASST/APST), ensaios para autoanticorpos direcionados contra imunoglobulina E (IgE) ou Fc-epsilon-RI e avaliações *in vitro* da função basófila. No entanto, esses testes carecem de especificidade e valor prognóstico, não são padronizados entre laboratórios e não são recomendados para uso clínico de rotina. [47]

Nenhum gatilho ou etiologia específica pode ser identificada em 80 a 90 por cento dos adultos e crianças com CSU se uma história cuidadosa não sugerir uma, embora os pacientes possam ser capazes de identificar fatores que agravam o distúrbio uma vez que ele esteja presente. Várias teorias sobre a patogênese foram propostas, embora os dados para cada uma sejam incompletos, e nenhuma pareça ser útil para determinar o tratamento ou prognóstico. As hipóteses mais bem desenvolvidas envolvem fatores de liberação de histamina e defeitos na sinalização e/ou função dos basófilos. [48-50]

A UCE é um distúrbio episódico e autolimitado na maioria dos pacientes. A duração média da doença é de dois a cinco anos. Em pacientes nos quais nenhum gatilho ou distúrbio subjacente é identificado, há uma taxa de remissão espontânea em um ano de aproximadamente 30 a 50 por cento [50]. As taxas de remissão em crianças podem ser um pouco maiores. No entanto, os sintomas persistem além de cinco anos em até 30 por cento dos pacientes, e a duração da doença neste subgrupo não é tão bem estudada.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A UEC é um distúrbio autolimitado na maioria dos pacientes, com uma duração média da doença de dois a cinco anos, embora a UEC ativa prejudique significativamente a qualidade de vida. A CSU é uma doença autolimitada na grande maioria dos pacientes. A remissão espontânea ocorre em 30 a 50 por cento dos adultos em um ano, e a duração média do distúrbio é de dois a cinco anos.

A duração média da doença é menor em crianças. Até 20 por cento dos adultos ainda apresentam sintomas que persistem além de cinco anos. Aqueles com sintomas mais graves inicialmente tendem a ter uma doença mais duradoura.

REFERÊNCIAS

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. A diretriz internacional EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI para a definição, classificação, diagnóstico e tratamento da urticária. *Alergia* 2022; 77:734.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. A diretriz EAACI/GA²LEN/EDF/WAO para a definição, classificação, diagnóstico e tratamento da urticária. *Alergia* 2018; 73:1393.
3. Greaves M. Urticária crônica. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664.
4. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. Epidemiologia da urticária na Espanha. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:214.
5. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, et al. Epidemiologia da urticária crônica espontânea: resultados de um estudo populacional de âmbito nacional na Itália. *Br J Dermatol* 2016; 174:996.
6. Gonçalves M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. O fardo global da urticária crônica para o paciente e a sociedade. *Br J Dermatol* 2021; 184:226.
7. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalência de urticária crônica em crianças e adultos em todo o mundo: revisão sistemática com meta-análise. *Allergy* 2020; 75:423.
8. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Urticária crônica e autoimunidade: associações encontradas em um grande estudo populacional. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307.
9. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. Uma revisão retrospectiva da apresentação clínica, autoimunidade da tireoide, características laboratoriais e terapias usadas em pacientes com urticária idiopática crônica. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:496.
10. Ferrer M. Epidemiologia, assistência médica, recursos, uso e características clínicas de diferentes tipos de urticária. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 Suppl 2:21.
11. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticária e angioedema. Uma revisão de 554 pacientes. *Br J Dermatol* 1969; 81:588.
12. Hellgren L. A prevalência de urticária na população total. *Acta Allergol* 1972; 27:236.
13. Juhlin L. Urticária recorrente: investigação clínica de 330 pacientes. *Br J Dermatol* 1981; 104:369.



14. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Urticária crônica--quais parâmetros clínicos são patogenticamente relevantes? Uma investigação retrospectiva de 339 pacientes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5:22.
15. Kaplan AP. Urticária crônica: patogênese e tratamento. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465.
16. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, et al. Urticária idiopática crônica: queixas sistêmicas e sua relação com doenças e medidas imunológicas. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1314.
17. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Urticária idiopática crônica: comparação das características clínicas de pacientes com e sem autoanticorpos anti-IgE ou anti-IgE. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443.
18. Pyatilova P, Hackler Y, Aulenbacher F, et al. Sintomas não relacionados à pele são comuns na urticária espontânea crônica e estão ligados à doença ativa e não controlada: resultados do registro de urticária crônica. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12:1890.
19. Özçeker D, Can PK, Terzi Ö, et al. Diferenças entre urticária crônica espontânea adulta e pediátrica de uma coorte de 751 pacientes: Características clínicas, condições associadas e indicadores de resposta ao tratamento. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34:e13925.
20. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. O impacto da urticária crônica na qualidade de vida. *Br J Dermatol* 1997; 136:197.
21. Rossi O, Piccirillo A, Iemoli E, et al. Carga socioeconômica e utilização de recursos em pacientes italianos com urticária crônica: dados de 2 anos do estudo AWARE. *World Allergy Organ J* 2020; 13:100470.
22. Al-Ahmad M, Alowayesh MS, Carroll NV. Fardo econômico da urticária espontânea crônica refratária no sistema de saúde do Kuwait. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016; 8:163.
23. Matsubara D, Takahagi S, Saito R, et al. Análise do ônus econômico de longo prazo do omalizumabe em pacientes com urticária crônica espontânea. *J Dermatol* 2021; 48:56.
24. Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafir K, et al. Caracterização da urticária crônica e condições associadas em uma grande população de adolescentes. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:129.
25. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Testes laboratoriais e diagnósticos identificados em pacientes com urticária física e crônica e angioedema: Uma revisão sistemática. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:409.
26. Leznoff A, Sussman GL. Síndrome de urticária crônica idiopática e angioedema com autoimunidade tireoidiana: um estudo de 90 pacientes. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66.
27. Dreskin SC, Andrews KY. A tireóide e a urticária. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:408.
28. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Fatores etiológicos associados à urticária crônica em crianças: uma revisão sistemática. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:268.
29. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Comorbidade autoimune na urticária espontânea crônica: Uma revisão sistemática. *Autoimmun Rev* 2017; 16:1196.
30. Kim YS, Han K, Lee JH, et al. Aumento do risco de urticária espontânea crônica em pacientes com doenças autoimunes da tireoide: um estudo nacional de base populacional. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9:373.
31. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Associação de urticária crônica e angioedema com autoimunidade tireoidiana. *Arch Dermatol* 1983; 119:636.
32. Kaplan AP, Finn A. Autoimunidade e a etiologia da urticária crônica. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4:286.
33. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Anticorpos antitireoidianos em urticária crônica e angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:218.
34. Tienforti D, Di Giulio F, Spagnolo L, et al. Urticária crônica e autoimunidade da tireoide: uma meta-análise de estudos de caso-controle. *J Endocrinol Invest* 2022; 45:1317.
35. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidade de urticária espontânea crônica e doenças autoimunes da tireoide: Uma revisão sistemática. *Allergy* 2017; 72:1440.
36. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. Diretrizes da BSACI para o tratamento de urticária crônica e angioedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631.



37. Tedeschi A, Girolomoni G, Asero R, Diretrizes do Comitê de Urticária Crônica e Prurido da AAITO. Documento de posição da AAITO. Urticária crônica: avaliação diagnóstica e tratamento. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:225.
38. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Urticária crônica e câncer: um estudo epidemiológico de 1155 pacientes. *Br J Dermatol* 1990; 123:453.
39. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Risco de câncer em pacientes com urticária crônica: um estudo de coorte de base populacional. *Arch Dermatol* 2012; 148:103.
40. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. A urticária crônica pode ser causada por câncer e se resolve com sua cura. *Allergy* 2018; 73:1562.
41. Charlesworth EN. O espectro da urticária: Tudo o que urtica pode não ser urticária. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995; 15:641.
42. Beltrani VS. Urticária e angioedema. *Dermatol Clin* 1996; 14:171.
43. Charlesworth EN. Urticária e angioedema: um espectro clínico. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:484.
44. Beltrani VS. Urticária: reavaliado. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:143.
45. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. O diagnóstico e o tratamento da urticária aguda e crônica: atualização de 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270.
46. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Diretriz EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO: definição, classificação e diagnóstico de urticária. *Alergia* 2009; 64:1417.
47. deShazo RD, Kemp SF. Reações alérgicas a medicamentos e agentes biológicos. *JAMA* 1997; 278:1895.
48. Namazy JA, Simon RA. Sensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:542.
49. Sheikh J. Autoanticorpos para o receptor de IgE de alta afinidade na urticária crônica: quão importantes eles são? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:403.
50. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Urticária crônica na infância: curso natural e etiologia. *Ann Allergy* 1983; 51:161.