Urticária crônica espontânea nos adultos: diagnóstico e terapêutica no presente e futuro. Uma revisão narrativa

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla[I], *Roberta Fachini Jardim Criado*[II], *Paulo Ricardo Criado*[III]

Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), Brasil

RESUMO

As urticárias são dermatoses frequentes, acometendo 15% a 20% da população, com pelo menos um episódio agudo da doença na vida. São classificadas em agudas (≤ 6 semanas) ou crônicas (> 6 semanas), de etiologia induzida ou espontânea. A urticária crônica espontânea tem prevalência estimada entre 1% e 2% da população mundial. Apresenta intenso comprometimento da qualidade de vida dos doentes, de forma que afeta várias esferas da vida como relacionamentos interpessoais, perdas laborais, interferência no estudo, perda de sono, entre outras, além de provocar transtornos psiquiátricos em 46% dos doentes pela imprevisibilidade das crises e peso monetário pela perda laboral e custo de tratamento contínuo. Atualmente os anti-histamínicos não sedantes (de segunda geração) constituem a pedra angular no tratamento da urticária crônica espontânea, em decorrência dos seus efeitos reduzidos sobre as atividades cognitivas e outras no sistema nervoso central e cardiovascular. A abordagem terapêutica se inicia com as doses licenciadas pelos fabricantes e é consenso internacional que os anti-histamínicos de segunda geração podem ser usados em doses duplicadas, triplicadas ou quadruplicadas, pois as doses padrão controlam apenas 39% dos doentes. Ainda assim, para grupo substancial dos doentes, torna-se necessária a segunda linha de tratamento, que é o omalizumabe, (um anticorpo monoclonal anti-imunoglobulina E [IgE] e anti-receptor de alta afinidade da IgE nos mastócitos e basófilos). Como terceira linha terapêutica, destaca-se a ciclosporina. Em raros casos refratários às medidas anteriores, há drogas com menor nível de evidência científica disponíveis, as quais são abordadas neste artigo de revisão.

PALAVRAS-CHAVE: Urticária crônica, mastócitos, ciclosporina, antagonistas dos receptores histamínicos, omalizumab

[I]Médica voluntária da Disciplina de Dermatologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-4586-1915

[II]Alergista e médica da Disciplina de Dermatologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-2482-3047

[III]Livre-docente em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Pesquisador pleno da Pós-Graduação Senso Estrito do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-9785-6099

Contribuições dos autores: Abdalla BMZ: escrita e pesquisa bibliográfica; Criado RFJ: escrita e revisão do manuscrito; Criado PR: escrita e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito para publicação

Editor responsável pela seção:
José Antonio Sanches. Professor titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil

Endereço para correspondência:
Beatrice Martinez Zugaib Abdalla
Departamento de Dermatologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
Av. Lauro Gomes, 2.000 — Vila Sacadura Cabral — Santo André (SP) — CEP 09060-870
Telefone: (11) 4993-5400 — E-mail: bmzabdalla@gmail.com

Fontes de fomento: nenhuma. Conflitos de interesse: Abdalla BMZ não apresenta conflito de interesse, Criado PR - Takeda, Novartis, Criado RFJ - Takeda, Novartis, Sanofi, Chiese.
Entrada: 18 de janeiro de 2022. Última modificação: 6 de fevereiro de 2022. Aceite: 8 de fevereiro de 2022.

INTRODUÇÃO

A urticária é caracterizada pelo rápido aparecimento de urticas (edema da derme superficial), as quais podem ser acompanhadas pelo angioedema (edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal).[1,2] A urtica é lesão elementar dermatológica constituída por três características típicas: (i) edema central de tamanho variado, circundado por eritema reflexo; (ii) prurido associado; (iii) natureza efêmera, com a pele retornando ao aspecto normal geralmente em período que varia de uma a 24 horas.[1,2] O angioedema é definido por: (i) edema súbito e acentuado da derme profunda e subcutâneo; (ii) maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido; (iii) acometimento frequente das membranas mucosas, e (iv) resolução do quadro em torno de 72 horas, de forma mais lenta em relação às urticas.[1-3]

A urticária é classificada do ponto de vista de evolução em: aguda (até seis semanas) ou crônica (além de seis semanas de curso clínico).[4,5]

A urticária crônica se subdivide em dois tipos: "urticária crônica espontânea" (a qual é representada pela forma de urticária com urticas e/ou angioedema de surgimento espontâneo, com evolução maior que seis semanas, decorrente de causa conhecida, como a autorreatividade, decorrente de mastócitos ativados por autoanticorpos ou por causas desconhecidas) e "urticárias induzidas" (dermografismo sintomático, urticária ao frio, urticária de pressão tardia, urticária solar, urticária ao calor, angioedema vibratório, urticária colinérgica, urticária aquagênica).[5]

OBJETIVO

Reunir, por meio de revisão da literatura, o que há de mais relevante e atual sobre o diagnóstico e tratamento da urticária crônica.

MÉTODOS

Este estudo de revisão de literatura abordou várias fontes literárias que abordam diagnóstico e tratamento da urticária crônica, por meio de buscas sistemáticas utilizando os bancos de dados eletrônicos: MEDLINE via PubMED e LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando termos MeSH e DeCS que se relacionam com o assunto de interesse. Não houve limitação de data ou restrição geográfica e a data da última pesquisa foi 6 de janeiro de 2022. Foram selecionados os estudos com maior nível de evidência científica, e realizou-se uma síntese das evidências, combinando-se os estudos em uma revisão narrativa de literatura.

RESULTADOS

Os achados das publicações selecionadas serão apresentados inicialmente pelo consenso de diagnóstico e, posteriormente, terapêuticas vigentes e perspectivas futuras.

DISCUSSÃO

As diretrizes do consenso internacional sobre urticária da EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/The Global Allergy and Asthma European Network/The European Dermatology Forum/World Allergy Organization), publicadas em 2021, foram resultantes de uma revisão sistemática da literatura, com participação de especialistas, representantes de diversas Sociedades Médicas.[5]

Diagnóstico

Segundo consenso, a abordagem diagnóstica deve excluir diagnósticos diferenciais; aferir a atividade da doença, seu impacto e controle, e identificar agentes desencadeantes ou de exacerbação ou qualquer causa subjacente. A avaliação do atendimento inicial do doente com urticária crônica espontânea deve aferir a atividade da doença com ferramentas específicas que avaliam o impacto da doença para indicações terapêuticas e para padronização dos dados do doente em seu seguimento. Deve-se enfatizar que na urticária crônica espontânea, além do impacto na qualidade de vida, a doença também apresenta impacto financeiro pelo seu tratamento prolongado.[5-14]

A anamnese é fundamental nos doentes com urticária, que pode apresentar fatores desencadeadores ou exacerbadores variados.[5] Deve-se lembrar que nem todos os fatores descritos como agentes causais da urticária crônica devem ser investigados em todos os doentes. O primeiro passo no diagnóstico, a história clínica, deve abranger os questionamentos do **Quadro 1**.[5]

O segundo passo no diagnóstico é a realização do exame físico detalhado no doente.[5] Com base nos dados obtidos na anamnese e no exame físico, exames complementares adicionais podem ser solicitados.[5] De forma rotineira, solicitam-se hemograma, velocidade de hemossedimentação e dosagem da proteína C reativa.[5] Um painel estendido de investigação, baseado em dados relevantes da anamnese e exame físico, para a identificação de causas subjacentes ou fatores indutores e para exclusão de diagnósticos diferenciais, pode ser indicado. Incluem: 1. Evitar desencadeantes suspeitos (por exemplo, medicações); 2. Exames como pesquisa de agentes infecciosos (por exemplo, *Helicobacter pylori*); 3. Doenças tireoidianas (hormônios da tireoide e autoanticorpos);

Quadro 1. Questionamentos durante anamnese do paciente com suspeita de urticária

1. Tempo de início da doença;
2. Forma, tamanho, frequência, duração e distribuição das urticas/angioedema;
3. Associação com angioedema;
4. Sintomas associados, como dores ósseas ou articulares, febre, dor abdominal;
5. História pessoal e familiar de urticas e angioedema;
6. Indução por agentes físicos ou exercício;
7. Ocorrência em relação ao horário do dia, finais de semana, ciclo menstrual, feriados e viagens a países no exterior;
8. Ocorrência em relação a alimentos ou medicações (anti-inflamatórios não-hormonais, inibidores da enzima conversora da angiotensina);
9. Ocorrência em relação a infecções ou estresse emocional;
10. Alergias prévias ou concorrentes, infecções, doenças internas ou autoimunes, problemas gastrintestinais ou outras desordens;
11. Histórico social e ocupacional, atividades de lazer;
12. Tratamentos prévios e resposta aos tratamentos, incluindo doses e duração do uso;
13. Procedimentos diagnósticos prévios e seus resultados.

4. Alergia (testes intradérmicos e/ou teste de exclusão de alérgeno, em geral, dieta de restrição); 5. Pesquisa de urticária induzida associada; 6. Pesquisa de doença sistêmica associada (por exemplo, dosagem sérica dos níveis da triptase); 7. Outros (por exemplo, exame histopatológico de lesão).[5]

A frequência e a relevância das infecções variam consideravelmente entre diferentes grupos de doentes e distintas áreas geográficas.[5] A exclusão de malignidades de forma ativa com exames só é indicada se a história do doente aponta para esta possibilidade (perda rápida e relevante de peso).[5]

A atividade da urticária crônica espontânea pode ser avaliada por meio do UAS7 (**Quadro 2**), sistema validado de escore unificado e simples,[4,5] baseado na avaliação dos sinais-chaves da urticária, urticas e prurido, documentados pelo doente.[5] É recomendada sua execução na semana anterior à consulta médica com escore variando entre 0 e 42 (**Figura 1**).

O teste de controle da urticária (UCT, *urticaria control test*), em adição ao UAS7, avalia o impacto da doença sobre a qualidade de vida, bem como o controle da doença, tanto na prática clínica quanto nos protocolos de investigação.[5] O escore de UCT varia entre 0 e 16, quanto maior o valor, melhor o controle da doença. Ele representa um instrumento que permite auxiliar decisões terapêuticas.[5] O UCT está em validação no Brasil pelo Serviço de Alergia e Imunologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e a versão em português é descrita no **Quadro 3**.

Terapêutica

O tratamento farmacológico da urticária crônica espontânea tem como principal objetivo o alívio dos sintomas, por meio da redução dos efeitos dos mediadores mastocitários, tais como a histamina, o fator ativador de plaquetas e outros sobre os órgãos e tecidos-alvo.[5] Muitos dos sintomas da urticária são mediados primariamente pelas ações da histamina sobre os receptores H1 localizados nas células endoteliais

Quadro 2. Avaliação da urticária crônica espontânea pelo escore de atividade da urticária (UAS)

Escore*	Urticas	Prurido
0	Nenhuma urtica	Nenhum sintoma
1	Leve (< 20 urticas/24 horas)	Leve
2	Moderada (21-50 urticas/24 horas)	Moderado
3	Grave (> 50 urticas /24 horas ou grandes áreas confluentes de urticas)	Intenso

*Soma de escores (urticas + prurido) = (0-6).

(a urtica, como resultado) e sobre os nervos sensitivos (eritema neurogênico e prurido).[5] Desta forma, o tratamento contínuo com anti-histamínico é de fundamental importância no tratamento da urticária. Dados sobre sua segurança estão disponíveis em relação ao seu uso contínuo por vários anos.[5]

Outros mediadores mastocitários (fator ativador de plaquetas, leucotrienos, citocinas) podem estar envolvidos, com a presença de infiltrado celular de basófilos, linfócitos e eosinófilos nas lesões.[5] Estes doentes podem responder completamente a um breve curso de corticosteroides e podem ser relativamente refratários aos anti-histamínicos.[5]

O algoritmo de tratamento recomendado para urticária crônica, no consenso internacional de 2021,[5] está resumido na **Figura 2**.

Tratamento farmacológico de primeira linha

Os anti-histamínicos orais são as drogas fundamentais no tratamento da urticária crônica, especialmente os não sedativos ou pouco sedativos, antagonistas dos receptores H1, como a cetirizina, fexofenadina, loratadina, e ebastina e, mais recentemente, levocetirizina, desloratadina, rupatadina, epinastina e bilastina.[5] Apresentam equivalência na eficácia, contudo, devido à ausência de metabolismo hepático, a fexofenadina, desloratadina e bilastina são indicadas em hepatopatas.[5]

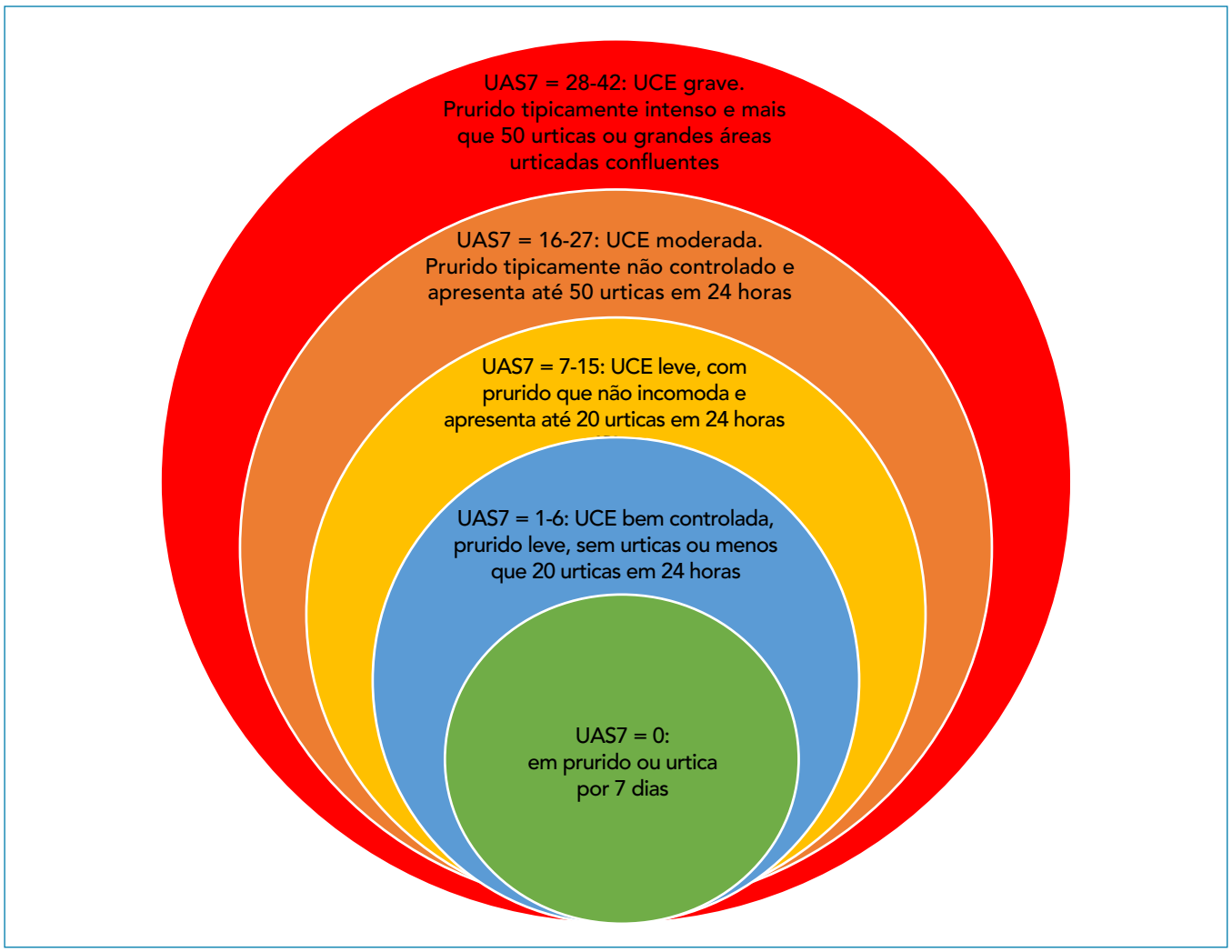


Figura 1. Escore de atividade da urticária crônica espontânea (UCE) em sete dias consecutivos (UAS7).

Tratamento farmacológico em caso de insuficiência aos anti-H1 de segunda geração

Como segunda linha de tratamento, seria indicada a utilização de doses até quatro vezes daquelas preconizadas em bula dos anti-H1 de segunda geração, nos casos de urticária crônica refratária às doses habituais dos anti-H1 de segunda geração.[4,5] O uso destes medicamentos em doses máximas ainda não é aprovado no Brasil, apesar da literatura científica publicada internacionalmente.[15] Nos doentes com urticária crônica espontânea, sem arritmia, sem nefropatia ou hepatopatia, o perfil de segurança destas drogas permite sua utilização, com mínimos efeitos colaterais e aumento da sua eficácia com aumento das doses e monitorização de enzimas hepáticas.[3,5,16,17]

Não obstante os anti-histamínicos alcançarem controle da urticária crônica espontânea, quando utilizados até em doses quadruplicadas em relação às doses licenciadas (por até quatro semanas), um número significativo de doentes necessita de tratamentos alternativos.[5]

Como a gravidade da urticária pode variar e a remissão espontânea pode ocorrer com o tempo, também são recomendadas reavaliações terapêuticas sobre a necessidade do tratamento continuado ou de um tratamento distinto ou adjuvante a cada três a seis meses.[5]

A urticária crônica espontânea apresenta estimativa de evolução natural, com 50% dos doentes tendo resolução da doença em torno de 6 meses da sua evolução; 20% se resolvem em torno de 3 anos; 28% dos casos têm

Quadro 3. Teste de controle da urticária (*Urticaria Control Test*, UCT)

1. Quanto você sofreu com os sintomas físicos da urticária (coceira, empolação 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 nas últimas 4 semanas?	( ) bastante ( ) muito ( ) mais ou menos ( ) pouco ( ) nada
4. De maneira geral, o quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?	( ) bastante ( ) muito ( ) mais ou menos ( ) pouco ( ) nada
Interpretação do UCT	O questionário tem cinco opções de respostas para cada pergunta, as quais vão desde bastante (nota 0), muito (nota 1), mais ou menos (nota 2), pouco (nota 3) e nada (nota 4). O escore total do UCT, nesta versão curta de quatro perguntas, varia de um valor mínimo 0 (zero, doença totalmente sem controle) e no máximo 16 (controle melhor possível da urticária).

remissão entre 5 e 10 anos; e menos de 2% se resolvem em 25 anos.[18-20]

Tratamento farmacológico de segunda linha

O omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado contra o domínio cε3 da imunoglobulina E (IgE), é indicado como agente de segunda linha nas urticárias crônicas refratárias às abordagens iniciais.[5,21] Em média, metade dos doentes (52%) apresenta controle da urticária (UAS7 = < 6) após a 12ª semana e 62% após a 24ª semana nos estudos de fase III da molécula, porém 11% não apresentam resposta ao tratamento.[22] O tratamento inicial deve ser mantido por 24 semanas.[22] A duração total do tratamento para a urticária crônica ainda não está estabelecida. Desta forma, a decisão de interromper o tratamento deve ser individualizada.

O omalizumabe foi licenciado para o tratamento da urticária crônica espontânea em crianças acima de 12 anos , para o uso de 300 mg via subcutânea a cada quatro semanas, por seis meses consecutivos.

Tratamentos farmacológicos de terceira linha

Nos doentes com doença grave e curso persistente, com falência terapêutica às medidas anteriores, ou onde a investigação demonstrou ter a urticária espontânea, a terapia com ciclosporina tem-se tornado uma opção. A ciclosporina age por inibição da produção de interleucina 2 nos linfócitos. Na urticária, acredita-se que o mecanismo de ação, além do descrito, seja a redução da produção de imunoglobulinas e redução do receptor de alta afinidade da IgE. A dose eficaz em urticária crônica aparentemente é de 3 mg/kg/dia, por períodos de 8 a 16 semanas com sucesso de 64% a 95%.[23,24]

Outros tratamentos

Devem ser utilizados nos doentes onde houver falência dos tratamentos anteriores.[25,26] Possuem baixo nível de recomendação e apresentam apenas relatos ou estudos de pequenas séries de casos.[5]

a. Drogas anti-inflamatórias: dapsona,[27,28] colchicina,[27,29] montelucaste[30] e hidroxicloroquina[31] apresentam estudos clínicos com baixa evidência científica.[5]
b. Outros imunossupressores
   - O metotrexato tem sido utilizado em doses semanais médias de 15 mg.[32] A droga tem propriedades anti-inflamatória e imunomoduladora, por mecanismo de ação conhecido como aumento de adenosinas, apoptose de linfócitos CD4 e inibição da quimiotaxia de neutrófilos.[32,33]
   - Outras drogas orais, com efeitos imunomoduladores ou imunossupressores como sulfasalazina, micofenolato mofetila, azatioprina, ciclofosfamida e o tacrolimo são passíveis de uso na urticária crônica espontânea.[5] Não possuem estudos controlados, com casuística relevante e eficácia comprovada, mas eventualmente podem ser empregadas de forma alternativa à terapêutica convencional.[5]
c. Outros imunobiológicos
   - Medicações anti-TNFα (fator de necrose tumoral alfa) são indicadas na urticária pelo aumento da produção desta molécula na doença, com possível implicação do TNF na patogênese da doença. Etanercepte, infliximabe e adalimumabe foram utilizados em relatos e pequenas séries de casos de diferentes tipos de urticárias.[34]
   - Os antagonistas de interleucina 1 (anti-IL1: canaquinubabe, anakinra), indicados para doenças autoinflamatórias, têm sido utilizados em urticária pela produção de citocinas inflamatórias na doença. [34] O canaquinubabe



Adaptado de Zuberbier T, et al.[5]

Figura 2. Esquema de tratamento proposto pelo Consenso Internacional de Urticária de 2021.

está sob investigação em estudo placebo controlado, porém os resultados ainda não estão disponíveis.[34]

- O rituximabe (anti-CD20) é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20 expresso em células B utilizado para diminuição da produção de autoanticorpos. A dose recomendada é de 375 mg/m^2. Há poucos relatos de casos relacionados a esta droga.[34]
- A imunoglobulina endovenosa (EVIg) é uma preparação purificada de IgG policlonal preparada de plasma obtido de vários doadores. Na urticária, a EVIg teria um papel imunomodulador, diminuindo a IgG anti-FcεRII e a IgG anti-IgE.[34] Tem sido utilizada com bons resultados em séries de doentes na dose de 0,4 mg/kg/dia por cinco dias. Pode acarretar efeitos colaterais raros como insuficiência renal e reações anafiláticas.[34]

Perspectivas futuras

Entre os medicamentos biológicos, o omalizumabe é atualmente o padrão para o tratamento da urticária crônica refratária aos anti-histamínicos.[35,36] O ligelizumabe e o UB-221 são novos anticorpos monoclonais anti-IgE com cerca de 40 a 50 vezes maior afinidade e 8 vezes maior afinidade, respectivamente, pela IgE, quando comparados com o omalizumabe, e estão sendo investigados em ensaios clínicos para o tratamento da urticária crônica espontânea.[35,36]

CONCLUSÕES

O tratamento da urticária crônica espontânea permanece em constante evolução e permanente desafio para grande parte dos doentes. Baseando-se em dados da literatura e nos protocolos internacional e americano, faz as seguintes recomendações, com adequações à realidade da prática médica no país, tanto no serviço público como no privado:

1. Não há necessidade de avaliações extensas nos doentes de urticária crônica espontânea se a anamnese e o exame físico não indicarem a necessidade de uma exploração laboratorial maior do que exames básicos.
2. O tratamento anti-histamínico deve ser contínuo e sempre visar o controle completo da doença (UAS7 = 0) ou UCT >12.
3. O uso de medicações em doses não licenciadas, especialmente os anti-histamínicos de segunda geração, tem respaldo na literatura. No entanto, o doente deve ter ampla compreensão e aceitação da sua necessidade de uso, tendo em consideração sua não-aprovação em bula. A monitorização cardiológica e de parâmetros hepáticos é sempre indicada (nos anti-histamínicos com metabolização hepática).
4. O omalizumabe constitui uma droga segura e aprovada em bula para o uso na urticária crônica espontânea refratária, de forma adjuvante aos anti-histamínicos anti-H1. Deve ser indicado para casos selecionados e refratários, que não obtiveram resposta com os tratamentos convencionais. Deve-se enfatizar a necessidade de tratamento com equipe especializada em urticária.
5. Outras drogas adjuvantes são de uso *off-label*, sendo eventualmente úteis e necessárias nos casos refratários de urticária crônica espontânea, com estrita vigilância clínica e laboratorial e esclarecimento dos possíveis benefícios e riscos na sua utilização.

REFERÊNCIAS

1. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. J Investig Dermatol Symp Proc. 2001;6(2):123-7. PMID: 11764296; https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.00022.x.
2. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. J Am Acad Dermatol. 1991;25(1 Pt 2):166-74; discussion 174-6. PMID: 1869691; https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70184-4.
3. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. An Bras Dermatol. 2015;90(1):74-89. PMID: 25672302; https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153509.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69(7):868-87. PMID: 24785199; https://doi.org/10.1111/all.12313.
5. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021. Epub ahead of print. PMID: 34536239; https://doi.org/10.1111/all.15090.
6. 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(2):197-201. PMID: 9068731.
7. 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;11:57-9. PMID: 27986199; https://doi.org/10.1016/j.vhri.2016.07.008.
8. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. Arch Dermatol. 2008;144(1):35-9. PMID: 18209166; https://doi.org/10.1001/archdermatol.2007.5.
9. Williams PV, Kavati A, Pilon D, et al. Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Spending Among Medicaid-Enrolled Children with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria in the United States. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8(1):69-83. PMID: 29429043; https://doi.org/10.1007/s13555-018-0225-6.
10. 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):313-21. PMID: 26055728; https://doi.org/10.1007/s40257-015-0134-8.
11. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(1):89-104. PMID: 24262691; https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.011.
12. Al-Ahmad M, Alowayesh MS, Carroll NV. Economic burden of refractory chronic spontaneous urticaria on Kuwait's health system. Clinicoecon Outcomes Res. 2016;10;8:163-9. PMID: 27274290; https://doi.org/10.2147/CEOR.S98848.
13. 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. PMID: 27209583; https://doi.org/10.1007/s40273-016-0412-1.
14. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. Acta Derm Venereol. 2018;98(7):641-7. PMID: 29648675; https://doi.org/10.2340/00015555-2941.
15. Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. PLoS One. 2011;6(9):e23931. PMID: 21909407; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023931.
16. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(1):9-18. PMID: 21797930; https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04185.x.
17. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: the role of second-generation antihistamines. Eur J Intern Med. 2012;23(1):26-30. PMID: 22153526; https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.09.008.
18. 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):317-30. PMID: 21083565; https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
19. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. Allergy. 2004;59(8):869-73. PMID: 15230821; https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x.
20. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. J Am Acad Dermatol. 2001;45(3):387-91. PMID: 11511835; https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116217.
21. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. Am J Clin Dermatol. 2013;14(6):481-8. PMID: 24085572; https://doi.org/10.1007/s40257-013-0047-3.
22. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(6):1742-50.e4. PMID: 27040372; https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342.
23. Koski R, Kennedy KK. Treatment with omalizumab or cyclosporine for resistant chronic spontaneous urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(5):397-401. PMID: 29150066; https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.029.
24. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):586-99. PMID: 28916431; https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.017.
25. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1270-7. PMID: 24766875; https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036.
26. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1144-51. PMID: 29779967; https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.012.
27. Criado RF, Criado PR, Martins JE, et al. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features. J Dermatolog Treat. 2008;19(2):92-6. PMID: 18484427; https://doi.org/10.1080/09546630701499309.

28. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):601-6. PMID: 25213055; https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.004. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(6):823.
29. Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, Hull CM, Powell DL. Treatment of chronic urticaria with colchicine. J Drugs Dermatol. 2011;10(12):1423-8. PMID: 22134566.
30. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? Am J Clin Dermatol. 2003;4(5):297-305. PMID: 12688835; https://doi.org/10.2165/00128071-200304050-00001.
31. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. Intern Med J. 2004;34(4):182-6. PMID: 15086698; https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.00532.x.
32. Sagi L, Solomon M, Baum S, et al. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):303-6. PMID: 21479356; https://doi.org/10.2340/00015555-1080.
33. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. Br J Dermatol. 2010;162(1):191-4. PMID: 19903174; https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09538.x.
34. Ferrer M, Madamba R. Biologics in chronic urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2017;45 Suppl 1:41-4. PMID: 29108771; https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.09.011.
35. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Erratum to: Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy. 2017;7:11. PMID: 28392912; https://doi.org/10.1186/s13601-017-0148-9. Erratum for: Clin Transl Allergy. 2017;7:1.
36. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(1):2-12. PMID: 31446134; https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.014. Erratum in: Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;128(2):234.