



# Anafilaxia e urticárias físicas

*Anaphylaxis and physical urticarias*

Mario Geller, MD, MACP<sup>1</sup>

## RESUMO

As urticárias físicas são condições clínicas associadas a disfunção mastocitária, com diminuição do limiar para liberação de substâncias vasoativas por exposição a estímulos físicos externos. Fatores físicos desencadeantes incluem: fatores mecânicos, térmicos, os relacionados aos exercícios, à exposição ao sol, ou aquagênicos. Extremos de temperatura (frio e calor), pressão, trauma, vibração, contato com a água, com a luz solar, e exercícios aeróbicos (com e sem dependência alimentar), constituem desencadeantes para estas alergias físicas. Vários tipos de urticárias físicas podem coexistir em um mesmo paciente. As urticárias físicas ocorrem em cerca de 1/5 dos pacientes com urticária crônica espontânea. Podem causar anafilaxia potencialmente fatal. São aqui discutidos o diagnóstico diferencial, os testes confirmatórios e a terapia atual disponível para urticárias físicas.

**Descritores:** Anafilaxia, urticárias físicas, disfunção mastocitária, testes diagnósticos, dessensibilização.

## ABSTRACT

Physical urticarias are skin conditions associated with mast cell dysfunction, with decreased threshold for release of vasoactive substances upon exposure to external physical stimuli. Physical factors may include mechanical, thermal, exercise related, solar or aquagenic factors. Extreme temperatures (cold and hot), pressure, trauma, vibration, contact with water, sun exposure, and aerobic exercises (with and without food dependence) may trigger these physical allergies. Several types of physical urticarias can coexist in the same patient. One fifth of the patients with chronic spontaneous urticaria have associated physical urticaria. Physical urticarias can cause potentially fatal anaphylaxis. In this paper, we discuss differential diagnosis, confirmatory tests and therapeutic strategies currently available for physical urticarias.

**Keywords:** Anaphylaxis, physical urticarias, mast cell dysfunction, diagnostic tests, desensitization.

<sup>1</sup> Academia de Medicina do Rio de Janeiro (Membro Titular).  
Clínica Geller de Alergia e Imunologia,  
Rio de Janeiro, RJ.

**Correspondência para:**  
Mario Geller  
E-mail: gellerm@attglobal.net

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 14/11/2013,  
aceito em 19/11/2013.

## ANAFILAXIA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

A anafilaxia é uma reação alérgica grave e rápida, sendo potencialmente fatal<sup>1</sup>. Acomete 1-2% da população mundial<sup>2</sup>. A sua prevalência depende da localização geográfica, sexo, atopia e de fatores socioeconômicos. Tem sido demonstrado que a vitamina D tem um papel protetor na prevalência da anafilaxia<sup>3</sup>. Pode ou não ter causa imunológica. Os quadros anafiláticos com etiologia imunológica podem ou não ser mediados pela IgE.

Os antígenos associados à anafilaxia mediada por IgE incluem alimentos, medicamentos, látex, líquido seminal, imunoterapia antialérgica e as ferroadas de insetos da classe Himenóptera. Os casos não-mediados por IgE incluem anafilaxia por agregados imunes (gamaglobulina intravenosa) e por ativação de complemento/sistema da coagulação (hemoderivados). A anafilaxia sem causa imunológica definida inclui as alergias/urticárias físicas e as induzidas por exercício, entre outras. Recentemente

alguns casos rotulados de anafilaxia idiopática tardia (3-6 horas) após a ingestão de carne vermelha de vaca, porco e carneiro foram atribuídos a IgE antiépítopos de oligossacarídeos (galactose-alfa-1,3-galactose)<sup>4-6</sup>. Todos os casos de anafilaxia devem ser encaminhados para avaliação alergológica e receber a prescrição de epinefrina autoinjetera<sup>7</sup>. A anafilaxia pode ser unifásica, bifásica/multifásica, contínua e fatal<sup>8-14</sup>. Os fatores de risco para as anafilaxias atípicas e fatais incluem: o uso de beta-bloqueadores, doenças cardiovasculares e pulmonares crônicas, idade avançada, mastocitose sistêmica/urticária pigmentosa, síndrome da ativação mastocitária monoclonal (clonalidade mastocitária com fenótipos hiper-responsivos), a elevação basal da triptase sérica acima de 13,4 ng/mL, o binômio alergia alimentar/asma, o não emprego terapêutico da epinefrina ou a sua subutilização ou mesmo administração tardia nos quadros de anafilaxia<sup>15-20</sup>. Aparentemente os corticoides não previnem as complicações atípicas da anafilaxia. Estes casos graves requerem observação hospitalar por pelo menos 24 horas. O tratamento da anafilaxia inclui: epinefrina IM na face ântero-lateral da coxa, anti-histamínicos anti-H1, corticoides, suporte cardiorrespiratório, podendo também ser usados anti-histamínicos anti-H2, reposição volêmica, vasopressores, broncodilatadores inalatórios, aminofilina e glucagon parenteral. A anafilaxia ocorre por desgranulação maciça de mastócitos. Demonstrou-se que a elevação de IL-33 sem relação com a atopia estava associada aos quadros graves de anafilaxia potencialmente fatais, e que estes são resultado da rápida desgranulação mastocitária<sup>21</sup>. Alergia alimentar induzindo anafilaxia em pacientes asmáticos constitui um quadro grave importante, pois pode evoluir mal<sup>22-25</sup>. O chamado “estado de mal anafilático”, refratário à epinefrina, está associado à elevação do fator de ativação plaquetária (PAF), e pode ser controlado com a administração endovenosa de azul de metileno.

## URTICÁRIAS FÍSICAS

As urticárias ou alergias físicas são dermatoses com disfunção mastocitária, onde há diminuição do limiar para a desgranulação citoplasmática dos mediadores de anafilaxia, decorrente da estimulação por fatores físicos ambientais e/ou corporais<sup>26-27</sup>. Os fatores físicos desencadeadores incluem: fatores mecânicos, térmicos, os relacionados aos exercícios (com e sem dependência alimentar), solares ou aquagênicos<sup>28</sup>. Extremos de temperatura, pressão, trauma, vibração, contato com a água, luz solar e os exercícios aeróbicos constituem fatores desencadeantes destas alergias físicas<sup>29</sup>.

Vários tipos de urticárias físicas podem coexistir em um mesmo paciente<sup>30</sup>. As urticárias físicas ocorrem em cerca de 17% dos pacientes com urticária crônica<sup>27</sup>. As alergias físicas são mais frequentes nos adultos jovens,

podem ser localizadas ou difusas, clássicas ou atípicas, adquiridas ou familiares, com ou sem participação da IgE, de duração variável, podendo agravar-se com o estresse, e desaparecer espontaneamente<sup>31</sup>. O tratamento destas dermatoses consiste na prevenção dos fatores desencadeantes e no uso de anti-histamínicos, sendo que em situações especiais também o emprego de medicações anti-inflamatórias (corticoides ou outros agentes imunomoduladores) pode se fazer necessário. Há o potencial da dessensibilização física gradual e escalonada (indução de tolerância), sempre sob supervisão médica especializada e com segurança. Há novas estratégias terapêuticas<sup>32-34</sup>. Diagnósticos precisos levam ao controle bem sucedido das urticárias físicas. Quando a urticária física está associada à urticária crônica espontânea/idiopática há menor chance de remissão.

### Urticária colinérgica

A urticária colinérgica constitui 5% das urticárias crônicas e 30% das urticárias físicas. Acomete adultos jovens, geralmente entre 10-30 anos, e é também denominada de urticária generalizada pelo calor. As lesões de urticária são classicamente bem pequenas (puntiformes), 1-3 mm (Figura 1), com um halo eritematoso adjacente configurando uma aparência de “ovo frito ou estalado”<sup>35-36</sup>. Ela surge quando a temperatura corporal aumenta, geralmente menos do que 1 °C, e pode ser desencadeada ativamente por exercícios ou passivamente por banhos quentes, uso de agasalhos pesados, ingestão de alimentos condimentados, e também por estresse. Por razões desconhecidas, a febre (pirógenos endógenos) não precipita a urticária colinérgica. Pacientes portadores de anidrose podem apresentar a urticária colinérgica, demonstrando que apenas o suor não é essencial para a sua ocorrência. Nesta alergia física há desgranulação mastocitária com a liberação



Figura 1 - Urticária colinérgica

da histamina. É sugerida a secreção de acetilcolina nos nervos periféricos, uma vez que bloqueios neurais com anestésicos locais previnem o seu surgimento. O teste intradérmico com 0,01 mg de cloreto de metacolina (mecolil) diluído em 0,1 mL de soro fisiológico é positivo em 1/3 dos casos, com o surgimento de urticária central rodeada por pequenas lesões urticadas periféricas satélites. Exercícios em ambiente aquecido por 10-15 minutos costumam desencadear esta urticária física. O mesmo ocorre com a imersão na banheira fisioterápica de Hubbard contendo água a 40 °C. A urticária colinérgica também pode ser classificada em dois sub-grupos: *não-folicular*, com o teste intradérmico com o soro autólogo negativo, porém com o do suor autólogo bastante positivo; e *folicular*, com o teste intradérmico com o soro autólogo bastante positivo, porém com o do suor autólogo fracamente positivo<sup>37</sup>. Foi documentada a hiper-responsividade brônquica nestes pacientes através de testes de broncovocação positivos com o mecolil (cloreto de metacolina), confirmando assim o perfil colinérgico desta dermatose<sup>38</sup>. O tratamento clássico é a hidroxizina, 100-200 mg/dia em adultos. Anti-histamínicos pouco ou não sedantes também podem ser utilizados com sucesso. Pode-se associar a ciproheptadina quando coexistir a alergia física pelo frio. Há relato de caso de controle da urticária colinérgica com omalizumabe<sup>39</sup>. A dessensibilização nesta urticária física não costuma ser bem sucedida.

### **Dermografismo**

O dermatografismo ou urticária factícia é a urticária física mais frequente (2-5% da população). Ocorre após trauma ou fricção na pele (Figura 2). Foi demonstrada a liberação mastocitária da histamina. Pode ser reproduzido quando se faz um estímulo cutâneo mecânico com objeto obtuso. Esta alergia física pode durar dias, meses e mesmo anos. O estresse está comumente presente. Pode surgir após uma infecção viral. É a urticária física mais frequentemente associada à urticária crônica espontânea. O diagnóstico diferencial inclui a urticária pigmentosa (variante da mastocitose sistêmica), mais prevalente em crianças. Pode ser imediato (cerca de 5 minutos), tardio (4-6 horas) e criodependente (após o esfriamento cutâneo). O tratamento inclui os anti-histamínicos anti-H1 clássicos e os pouco ou não sedantes (cetirizina, loratadina, fexofenadina, bilastina, entre outros). A utilização de anti-H2 é controversa. Os corticoides são muito eficazes no controle do dermatografismo tardio associado à urticária e angioedema por pressão tardios<sup>40</sup>.

### **Urticária e angioedema tardios por pressão**

A urticária e o angioedema por pressão tardios apresentam edema frequentemente associado ao



**Figura 2 -** Dermografismo

eritema cutâneo urticariforme, tipicamente não ou pouco pruriginoso, com importante desconforto doloroso em queimação. Há grande comprometimento na qualidade de vida destes pacientes. A histopatologia cutânea mostra infiltrado inflamatório perivascular, com predomínio de células mononucleares, e edema associado na derme<sup>41</sup>. O dermatografismo tardio costuma estar presente. As lesões acometem frequentemente as palmas das mãos (Figura 3), plantas dos pés, cinturas pélvica e escapular, e são acompanhadas por sintomas constitucionais (febre, fadiga, cefaleia, mialgias e artralgias). Estas manifestações clínicas podem perdurar por 24-48 horas. É possível que as cininas sejam os principais agentes responsáveis pela sintomatologia de ardência apresentada. Há ativação da E-selectina e aumento de IL-6, IL-3 e TNF-alfa. Não há depósitos cutâneos de complemento ou imunoglobulinas. Pode haver leucocitose com desvio à esquerda, e elevação dos marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação das hemácias e proteína C-reativa) nas agudizações. Os fatores desencadeantes incluem: roupas, cintos e sapatos apertados, bater palmas, longas caminhadas, sentar em superfícies duras por períodos prolongados, transportar objetos pesados nos ombros, relações sexuais, e o emprego vigoroso das mãos com martelos e outras ferramentas similares. O diagnóstico desta alergia física pode ser confirmado com o dermatografômetro ou pela pressão exercida por um peso de aproximadamente 7 kg no antebraço ou coxa, por pelo menos 20-30 minutos,



**Figura 3 -** Urticária tardia por pressão

observando-se a resposta provocativa nas 4-8 horas subsequentes. Os anti-histamínicos não são eficazes, e a sua associação com os anti-inflamatórios não-esteroidais pode ser útil em alguns raros casos<sup>42</sup>. Os corticoides (prednisona/prednisolona) são bastante eficazes, empregados pela manhã e se possível em dias alternados. Especula-se o possível uso da ciclosporina, substitutiva aos corticoides, porém ainda sem documentação na literatura. A dapsona (4-4`-diamino-difenil-sulfona/DDS) é atualmente uma alternativa bastante promissora<sup>43-44</sup>. Antes de se prescrever a dapsona deve-se dosar a G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase), para se prevenir as complicações de anemia hemolítica nos portadores desta deficiência enzimática. Há relatos de casos de benefício na urticária e angioedema tardios por pressão com anti-TNF-alfa (etanercept subcutâneo)<sup>45</sup>, omalizumabe<sup>46</sup>, e antagonista do receptor de IL-1 (anakinra intramuscular)<sup>47</sup>. Atualmente a primeira medicação de eleição nesta condição, e também poupadora de corticoides, é a dapsona. Pode haver anemia hemolítica e metahemoglobinemia já nas primeiras semanas de tratamento com a dapsona, justificando, portanto, a avaliação laboratorial hematológica pertinente com maior frequência.

### **Urticária ao frio**

#### *Formas adquiridas*

- Primária/Idiopática
- Secundárias (crioproteínas)
- Atípicas

#### *Familiar*

A urticária ao frio ocorre pelo contato com líquidos e alimentos gelados, água e superfícies frias, e pela exposição ao meio ambiente esfriado (ar e vento). Pode ser

adquirida (primária ou idiopática, secundária e atípicas) e familiar (síndrome familiar autoinflamatória pelo frio, que é autossômica dominante). Costuma ocorrer maciça liberação de mediadores citoplasmáticos dos mastócitos, induzindo consequentemente quadros anafiláticos potencialmente fatais<sup>33</sup>. Recomenda-se que estes pacientes não nadem sozinhos nas águas frias de piscinas, praias, lagos, rios, cachoeiras, e que portem sempre epinefrina autoinjetora. Após a estimulação pelo frio ocorre prurido, eritema e edema, associados à urticária. Este quadro piora com o reaquecimento cutâneo. Felizmente o edema de glote não é comum. A hipotensão arterial, potencialmente grave, está relacionada à liberação de histamina<sup>48</sup>. Pode-se diagnosticar a urticária ao frio através da colocação de um cubo de gelo na região volar do antebraço por 5 minutos, e observar o aparecimento de urticária localizada nos 10 minutos subsequentes, coincidindo portanto com o reaquecimento cutâneo (Figura 4). Pode-se também mergulhar as mãos do paciente em água a 0 °C (água com gelo) por 5-10 minutos, e acompanhar, após o reaquecimento, o surgimento desta urticária, porém com risco de anafilaxia. Quanto menor o tempo para o aparecimento da urticária após estas estimulações pelo frio, pior é o prognóstico (teste do tempo de crioestimulação)<sup>49</sup>. Há modernamente o TempTest, aparelho utilizando o efeito termoelétrico Peltier, estabelecendo com precisão o limiar de provocação positiva pelo frio, sendo também empregado no acompanhamento do controle clínico desta urticária física<sup>50</sup>. A coleta de sangue venoso dos braços após a imersão das mãos em água gelada demonstrou a liberação de prostaglandina D<sub>2</sub>, histamina, fator de ativação plaquetária e do fator de quimiotaxia neutrófilo<sup>51</sup>. A modalidade de urticária ao frio mais comum é a idiopática, acometendo geralmente adolescentes e adultos jovens. Há modalidades secundárias desta



**Figura 4 -** Teste do cubo de gelo positivo

alergia física associadas a várias condições infecciosas (infecções virais e sífilis), autoimunes e neoplásicas, que apresentam crioproteínas séricas (crioglobulinas, crioaglutininas e criofibrinogênio). Há 6 subtipos de urticárias ao frio atípicas.

#### *Urticária ao frio: formas atípicas*

- Sistêmica
- Criocolinérgica
- Dermografismo criodependente
- Tardia
- Localizada
- Reflexa

Os testes clássicos de provocação ao frio são positivos nas formas primárias e secundárias, e negativos nas formas atípicas e familiar<sup>52-53</sup>. A síndrome familiar autoinflamatória pelo frio (mutação no gene CIAS1, responsável pela produção de criopirina, inibidor da síntese de IL-1) pode ser tratada com o antagonista do receptor de IL-1 (anakinra intramuscular)<sup>54</sup>, e com o anticorpo monoclonal seletivo anti-IL-1-beta (canakinumab subcutâneo). A conduta na urticária ao frio inclui a prevenção, porte de epinefrina autoinjetável, anti-histamínicos clássicos e em especial a ciproheptadina e a hidroxizina, e também os anti-histamínicos pouco ou não sedantes, em especial a desloratadina<sup>34</sup>, bilastina, a doxepina (ações anti-H1 e anti-H2), e raramente os antileucotrienos. A anti-IgE (omalizumabe) pode ser útil nos casos refratários aos tratamentos convencionais<sup>55</sup>. A dessensibilização física pode ser empregada, cautelosamente, e com bons resultados, embora temporários.

#### **Urticária pelo calor**

A urticária pelo calor pode ser localizada (adquirida e familiar) ou generalizada (colinérgica). A modalidade localizada é muito rara, e as lesões urticadas surgem, em minutos, apenas nos locais termestimulados. O teste provocativo confirmatório consiste em aplicar um tubo de ensaio contendo água a 44 °C sobre a região volar do antebraço do paciente por 4-5 minutos<sup>56</sup>. Há liberação mastocitária de histamina, fator quimiotático neutrofílico e prostaglandina D2<sup>57</sup>. Pode ocorrer ativação do sistema alternativo de complemento. A dessensibilização térmica pode ser obtida através da estimulação física cautelosa e escalonada. Foi descrita uma variante familiar com manifestações tardias<sup>58</sup>. Recomenda-se nesta urticária física a prevenção e a utilização de anti-histamínicos anti-H1, e em especial a hidroxizina, além das tentativas de dessensibilização térmica<sup>59</sup>.

#### **Urticária e angioedema vibratórios**

É uma alergia física rara, hereditária (autossômica dominante)<sup>60</sup> ou adquirida<sup>61</sup>. O gatilho é um estímulo

vibratório: toalhas mecânicas, andar a cavalo, pilotar motocicletas, moer grama, utilizar furadeiras, entre outros. O angioedema pode estar isolado ou acompanhado de urticária. Aparece minutos após a estimulação cutânea e apresenta relação direta com a intensidade do processo vibratório indutor. Manifestações clínicas sistêmicas e elevação da histamina foram observadas. Faz-se a confirmação diagnóstica aplicando um vortex vibratório no antebraço do paciente por 5 minutos, e observando-se a resposta positiva obtida (aumento da circunferência do braço ipsilateral). Empregam-se os anti-histamínicos anti-H1 para o controle clínico. A dessensibilização física pode ser bem sucedida e induzir tolerância. Aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais podem ser fatores desencadeantes.

#### **Urticária aquagênica**

É uma urticária física muito rara. A água, em qualquer temperatura, pode causá-la após o contato cutâneo. Não há manifestações sistêmicas. A histamina plasmática encontra-se elevada. É idiopática e adquirida. Questiona-se o papel patogênico da acetilcolina nas fibras nervosas das glândulas sudoríparas (modalidade neurogênica). Faz-se o diagnóstico através da provocação cutânea com água, através de compressas. Os anti-histamínicos apresentam bons resultados nesta alergia física<sup>62</sup>.

#### **Urticária solar**

*Tipo I (290-320 nm, IgE)*

*Tipo II (320-400 nm)*

*Tipo III (400-500 nm)*

*Tipo IV (290-700 nm, IgE)*

*Tipo V (280-500 nm)*

*Tipo VI (protoporfiria eritropoietica/deficiência de ferroquelatase)*

O fator indutor desta alergia física é a luz solar com os seus vários espectros de radiação (6 subtipos). Em minutos surgem: prurido, eritema, urticária e/ou angioedema<sup>63</sup>. Pode ocorrer anafilaxia. Acomete adultos jovens em regiões ensolaradas e tropicais. Pode haver transferência sérica passiva<sup>64</sup>. Os testes fotobiológicos confirmatórios (fotoestimulação seletiva com os diferentes espectros da luz solar) podem ajudar a estabelecer o diagnóstico preciso. O tratamento inclui: prevenção da exposição solar, uso de filtros solares bloqueadores, vidraças com proteção solar, anti-histamínicos em especial a hidroxizina e os anti-H1 pouco ou não sedantes, cloroquina, betacaroteno e retinoides (isotretinoína e acitretina), e ocasionalmente os corticoides. A tolerância pode ser obtida com a dessensibilização física através de foto-

terapia específica<sup>65,66</sup>. Há um caso de benefício parcial na urticária solar com omalizumabe<sup>67</sup>.

A anafilaxia induzida por exercícios, com e sem dependência alimentar, é uma modalidade de urticária/alergia física, e foi recentemente detalhada<sup>68</sup>.

As urticárias físicas merecem atenção precisa quanto ao seu diagnóstico diferencial e modernos tratamentos<sup>69</sup>.

## AGRADECIMENTO

Agradeço à Dra Luisa Karla Arruda pela cessão das Figuras 1 e 2.

## REFERÊNCIAS

- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1161-5.
- Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:316-20.
- Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of Vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:131-6.
- Commins SP, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):72-7.
- Commins SP, Kelly LA, Rönmark E, James HR, Pochan SL, Peters EJ, et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-specific IgE is associated with anaphylaxis but not asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(7):723-30.
- Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, Oliveira WM, Workman L, James HR, et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1545-52.
- Campbell RL, Luke A, Weaver AL, St Sauver JL, Bergstralh EJ, et al. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:631-6.
- Lieberman P. Biphasic anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol Int.* 2004;16:241-8.
- Brady WJ Jr, Bright HL. Occurrence of multiphasic anaphylaxis during a transcontinental air flight. *Am J Emerg Med.* 1999;17:695-6.
- Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:493-8.
- Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(1 Pt 1):76-83.
- Brady WJ Jr, Luber S, Carter CT, Guertler A, Lindbeck G. Multiphasic anaphylaxis: an uncommon event in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 1997;4:193-7.
- Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang ML. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1390-6.
- Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* 2000;106:762-6.
- Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *CMAJ.* 1987;136:929-33.
- Vinuya RZ, Simon MR, Schwartz LB. Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis. *Ann Allergy.* 1994;73:232-4.
- Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1378-81.
- Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ.* 2003;169:307-11.
- Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, et al. Demonstration of an aberrant mast cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood.* 2007;110:2331-3.
- Metcalfe DD, Schwartz LB. Assessing anaphylactic risk? Consider mast cell clonality. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:687-8.
- Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, Pitman N, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:9773-8.
- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327:380-4.
- Simons FER, Frew AJ, Ansoategui IJ, Bochner BS, et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:S2-24.
- Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434-42.
- Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:252-7.
- Geller M, Medeiros Jr M, Geller P. Urticárias físicas: dermatoses com disfunção mastocitária-classificação. *An Bras Dermatol.* 2001;76(1):105-13.
- Geller M. Urticárias físicas-atualização. *An Bras Dermatol.* 1989;64(6):317-9.
- Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy.* 1993;71(3):205-12.
- Gorevic P, Kaplan AP. The physical urticarias. *Int J Dermatol.* 1980;19(8):417-35.
- Geller M. Urticária física mista – associação de urticária a frio e colinérgica. *J Bras Med.* 1991;61(1):30-1.
- Casale TB, Sampson HA, Hanifin J, Kaplan AP, Kulczycki A, Lawrence ID, et al. Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(5 Pt 1):758-63.
- Medeiros Jr M, Soares ACB, Mendes CMC. Urticária e angioedema: avaliação de 793 casos. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1999;22:179-87.
- Medeiros Jr M. Urticária e angioedema. In: Geller M, Scheinberg M, editores. *Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas.* Rio de Janeiro: Elsevier;2005. p.209-15.
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:672-9.
- Kouvis NG, Macmahon RG. Cholinergic urticaria with systemic manifestations. *Ann Allergy.* 1975;35(3):243-45.
- Hirschman JV, Lawlor F, English JS, Louback JC, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol.* 1987;123(4):462-7.
- Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, Oohashi A, Yu X, Ishihashi M, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):397-402.
- Petalas K, Kontou-Fili K, Gratzou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:416-21.
- Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247-9.
- Geller M. Physical urticarias: mast cell dysfunction. Preventive, diagnostic and therapeutic approach. *Einstein.* 2007;5(3):273-80.

41. Estes SA, Yang CW. Delayed pressure urticaria: an investigation of some parameters of lesion induction. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5(1):25-31.
42. Geller M. Delayed pressure urticaria and angioedema. *Cad Alergia Imunol.* 1992;8(1):15-7.
43. Geller M. Benefício parcial da dapsona no controle da urticária e angioedema por pressão tardios. *An Acad Nac Med.* 1995;155(2):97-8.
44. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria-dapsone heading for first-line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(11):908-12.
45. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF- $\alpha$ . *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):752-4.
46. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy.* 2010;65:138-9.
47. Lenormand C, Lipsker D. Efficiency of interleukin-1 blockade in refractory delayed-pressure urticaria. *Ann Intern Med* 2012;157:599-600.
48. Horton BT, Brown GE, Both GM. Hypersensitivities to cold with local and systemic manifestations of a histamine-like character: its amenability to treatment. *JAMA.* 1936;107:1263-9.
49. Wanderer AA. Cold temperature challenges for acquired cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):1096.
50. Siebenhaar F, Staubach E, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1224-5.
51. Wasserman SI, Soter NA, Center DM, Austen KF. Cold urticaria: recognition and characterization of a neutrophilic chemotactic factor which appears in serum during experimental cold challenge. *J Clin Invest.* 1977;60(1):189-96.
52. Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(6):438-41.
53. Geller M. Cold-induced cholinergic urticaria-case report. *Ann Allergy.* 1989;63(1):29-30.
54. Hoffman HM. Familial cold auto-inflammatory syndrome. *J World Allergy Org.* 2005;17(4):131-6.
55. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1415-8.
56. Geller M. Urticária pelo calor localizada associada à doença de Grover. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2004;27(6):231-6.
57. Koro O, Dover JS, Francis DM, Kobza Black A, Kelly RW, Barr RM, et al. Release of prostaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treatments. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):721-8.
58. Michaelsson G, Ros A. Familial localized heat urticaria of delayed type. *Acta Dermatol Venereol (Stockh).* 1971;51(5):279-83.
59. Fukunaga A, Shimoura S, Fukunaga M, Ueda M, Nagai H, Bito T, et al. Localized heat urticaria in a patient is associated with a weal response to heated autologous serum. *Br J Dermatol.* 2002;147(5):994-7.
60. Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, Pruzanski JJ. Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1972;50(3):174-82.
61. Geller M. Angioedema vibratório. *An Acad Nac Med.* 1995;155(3):240-1.
62. Medeiros Jr. M. Aquagenic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1996;6(1):63-4.
63. Epstein JH, Vanderberg JJ, Wright WL. Solar urticaria. *Arch Dermatol.* 1963;88:135-41.
64. Harber LC, Holloway RM, Wheatley VR, Baer RL. Immunologic and biophysical studies in solar urticaria. *J Invest Dermatol.* 1963;41:439-43.
65. Moshell AN, Bjornson L. Protection in erythropoietic protoporphyria: mechanism of protection by betacarotene. *J Invest Dermatol.* 1977;68(3):157-60.
66. Addo HA, Sharma SC. UVB phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria. *Br J Dermatol.* 1987;116(4):539-47.
67. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:490-1.
68. Geller M. The multiple faces of anaphylaxis: exercise-induced anaphylaxis and idiopathic anaphylaxis. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(1):8-13.
69. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:235-41.