

Asma e Urticária em Dissociação Clínica

PEREIRA, A.C.¹; LOUREIRO, A.C.²; TODO-BOM, A.²; FARIA, E.¹; PINTO-MENDES, J.³; CHIEIRA, C.⁴; ROBALO CORDEIRO, A.J.A.⁵

RESUMO

Estudaram-se 21 doentes com asma e urticária crónica, em que o curso clínico de cada uma das entidades se processa de forma independente ou flutuante, mas nunca sobreponível, diferente, pois, do síndrome de urticária de contacto. Todos os doentes foram submetidos, em período de estabilização sintomatológica, respiratória e cutânea, a estudo sérico de imunoglobulinas, C3, C4, CH100 e CIC; testes cutâneos de alergia por «prick» a alérgenos comuns (determinações de IgE específica-CAP em função de «prick»); estudo funcional ventilatório; biópsia cutânea com coloração pela hematoxilina-eosina.

A média de IgE foi considerada elevada, 278.6 ± 308.1 KU/L, e com significância estatística ($p=0.012$) entre o grupo não alérgico e o grupo de doentes alérgicos («prick» e IgE específica-CAP).

Os parâmetros ventilatórios apresentaram os seguintes valores médios: VEMS= $92,3 \pm 6,3\%$, DEMI= $85,6 \pm 6,3\%$ e CV= $87,6 \pm 6,8\%$, sendo os indivíduos alérgicos os que apresentaram, globalmente, os valores mais elevados, ainda que sem significado estatístico.

A vasculite cutânea linfocitária normocomplementémica foi observada em 5 doentes. Não existiu correlação dos parâmetros ventilatórios com os resultados da histologia cutânea ($R=0.023$); histologia e testes cutâneos ($R=0.07$) e parâmetros ventilatórios e testes cutâneos ($R=0.39$).

Estes resultados sugerem a aparente independência dos mecanismos fisiopatológicos, da asma e da urticária crónica quando presentes no mesmo indivíduo em tempos diferentes.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, Urticária.

SUMMARY:

ASTHMA AND URTICARIA IN CLINICAL DISSOCIATION

A total of 21 patients with asthma and chronic urticaria was studied, in which the clinical evolution of both entities occurs independent between each others, with a floating profile, but never simultaneously, so completely different from contact urticaria syndrom. All of them were submitted, in a intercrisis period, respiratory and cutaneous, to the following procedures: serum immunoglobulins, serum C3 and C4, CH100, CIC, skin prick tests to standard allergens (specific IgE-CAP according prick), lung function tests, skin biopsy with hematoxilin-eosine stain.

The mean IgE value was considered increased, 276.6 ± 308.1 KU/L, and a statistic significant difference was found ($p=0.012$) between groups, allergic and non-allergic (prick and specific IgE-CAP).

The ventilatory parameters showed the following mean values: FEV1= $92.3 \pm 6.3\%$, PEF= $85.6 \pm 6.3\%$ and VC= $87.6 \pm 6.8\%$, and the allergic patients presented the highest results, but without statistic significance.

The skin limphocytic normocomplementemic vasculitis was observed in 5 patients. We didn't found statistic correlation between ventilatory parameters and skin histology ($R=0.023$); skin histology and skin prick tests ($R=0.07$) and between the last one and ventilatory parameters ($R=0.39$).

1 - Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia, HUC
 2 - Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, HUC
 3 - Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, HUC
 4 - Chefe de Serviço de Imunoalergologia, HUC
 5 - Director de Serviço de Pneumologia, HUC. Prof. Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
 Unidade de Imunoalergologia
 Serviço de Pneumologia
 Hospitais da Universidade de Coimbra

These results suggest the apparent independence of both physiopathologic mechanisms, without mutual conditioning clinical evolution of Asthma and Urticaria, present simultaneously in a same patient, but with a dissociable profile.

KEY-WORDS: *Asthma, Urticaria.*

INTRODUÇÃO

A asma brônquica e a urticária crónica representam duas patologias comuns no âmbito de uma Consulta de Imunoalergologia. Mas, se já é pouco frequente a concomitância das duas patologias no mesmo doente, é excepcional uma evolução clínica paralela no que respeita ao aparecimento e intensidade dos sintomas.

A associação urticária-manifestações respiratórias (com ou sem estridor laríngeo e/ou edema profundo da derme e mucosas) pode surgir no âmbito mais vasto do fenómeno anafilático,¹ em resposta a um alérgeno proteico ou uma molécula com capacidade de indução da activação e desgranulação de basófilos circulantes e suas complexas consequências brônquicas, onde a histamina e a serotonina constituem importantes actores naquela panóplia de acontecimentos.

Se na urticária alérgica,²⁻⁶ o contributo da histamina é fundamental no processo fisiopatológico e é confirmado pelo aparente e eficaz controlo farmacológico com antagonistas H1, na urticária crónica^{2,7-10} a intervenção mais elaborada, diversificada e complexa da população celular residente ou ocasional, nomeadamente queratinócitos, macrófagos, linfócitos e mastócitos, condiciona uma sucessão de acontecimentos que limita frequentemente o controlo terapêutico com aqueles fármacos.

Na asma alérgica¹¹⁻¹³ as particularidades da infiltração celular da parede brônquica e, consequentemente, da cascata inflamatória, tornam ainda mais complexa a abordagem terapêutica, onde os anti-histamínicos têm um papel pouco relevante ou praticamente desprezível.

Fisher em 1973, introduziu, em doentes atópicos, a designação de urticária de contacto,¹⁴ actualizada e explanada, dois anos mais tarde, por Maibach e Johnson que propõem uma denominação mais abrangente, a síndrome de urticária de contacto.¹⁵⁻¹⁷ Esta entidade pretendia enquadrar um espectro de manifestações cutâneas locais, de eritema pruriginoso com pápula, associado, eventualmente, a um conjunto de sinais e sintomas sistémicos, englobando manifestações clínicas de rinoconjuntivite, disfunção gastrointestinal, asma e anafilaxia. Nestes doentes, a

presença de manifestações respiratórias, quando presentes, ocorrem sempre e caracteristamente com as lesões de urticária em simultâneo ou em discrepância temporal pouco relevante.¹⁵

Esta síndrome tem adquirido uma importância crescente, demonstrada que pela diversificação de agentes etiológicos e das vias de sensibilização, como pela profusão de relatos clínicos que lhe conferem um já relativo peso no conjunto das várias formas de dermatite de contacto, nomeadamente em patologia profissional.¹⁸

Para ela são propostas vários mecanismos.¹⁸⁻¹⁹ Um não imune, onde o contacto cutâneo promove uma libertação directa de histamina, leucotrienos, prostaglandinas, cininas, plasmina, Subs. P, etc. e, à semelhança de um tóxico, induz lesões limitadas ao local de contacto.

Um mecanismo de hipersensibilidade mediado por IgE tem, no conjunto desta síndrome, uma prevalência de 26% e destes 15% apresentam manifestações respiratórias. A forma de "contacto", iniciadora do processo não é exclusiva da superfície cutânea, podendo a apresentação do alérgeno ser processada a nível da orofaringe, mucosa brônquica e digestiva. Consideram-se 4 estádios: 1 - lesões de urticária localizadas; 2 - urticária generalizada e eventualmente angiodema; 3 - urticária e sintomatologia extracutânea como asma, rinoconjuntivite, disfunção laringea ou sintomatologia digestiva e 4 - urticária com anafilaxia.

Mas muitas vezes o mecanismo não é conhecido, embora as descrições clínicas sugiram um mecanismo imune, enquanto noutras, as formas são claramente mistas, associando a intervenção das IgE e da irritabilidade directa.

Em doentes alérgicos com manifestações clínicas de asma e urticária, ainda que possa existir agentes etiológicos aparentemente comuns, o mecanismo fisiopatológico é, como dizíamos, significativamente diferente.^{2,20-27}

Será distinta a célula apresentadora de antigéneo (queratinócito ou célula dendrítica da derme e macrófago no brônquico) e na asma é aparentemente mais complicada a sequência de acontecimentos celulares e bioquímicos que na urticária parecem mais limitados, tanto quanto se sabe, quer no desempenho celular dominante do mastócito, do queratinócito, do linfócito e, eventualmente, da célula endotelial, como na actuação dos mediadores solúveis (IL1, PAF, Subs P, aminas e cininas vasoactivas) e dos sistemas de controlo e retrocontrolo (sistemas não-adrenérgico não-colinérgico, coagulação-fibrinólise. Daí que seja distinto o resultado final da

inflamação, do ponto de vista clínico, patológico e terapêutico.

Se a asma e a urticária com processos fisiopatológicos distintos ocorrerem num mesmo indivíduo, parece legítimo pressupor, sobretudo se a evolução clínica o sugerir, a existência de um elo, comum, ainda que não esclarecido na maioria dos casos, ou uma correlação entre ambos os distúrbios, eventualmente enquadrados numa mesma disfunção. Todavia, num número restrito de doentes, com manifestações clínicas de asma brônquica e urticária crónica, observa-se uma efectiva dissociação clínica sintomatológica, em que os períodos de agudização de lesões cutâneas não se acompanham de sintomatologia respiratória, e vice-versa, sugerindo uma relação mais dúbia.²⁸⁻³⁰

Acossados por estas dúvidas, pretendemos caracterizar um grupo de doentes da Consulta Imuno-Alergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra que apresentavam asma e urticária crónica, mas, em tempos evolutivos distintos.

MATERIAL E MÉTODOS

Em estudo abrangendo doentes, alérgicos e não alérgicos, portadores de asma brônquica e urticária crónica em aparente dissociação clínica, que frequentaram a Consulta de Imuno-Alergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, nos anos de 1990 a 1992, procurou-se uma caracterização clínica e laboratorial apropriada a cada uma das patologias. Reunimos 21 doentes, 5 do sexo masculino e 16 do sexo feminino, com média de idades de 34.7 ± 14.2 anos, com um tempo médio de evolução de doença de 8 ± 3.2 anos.

Em período de remissão sintomatológico, para ambas as situações, procedeu-se à caracterização clínica, atendendo às condições habitualmente implicadas em cada uma destas entidades e a avaliação laboratorial em relação aos seguintes parâmetros.

- Hemograma com leucograma
- Bioquímica sanguínea (ionograma e enzimologia hepática)
- Exame parasitológico de fezes
- Imunoglobulinas séricas
- Estudo do complemento para as fracções C3 e C4 e determinação de CH100
- Pesquisa de complexos imunes circulantes (CIC)

- Testes cutâneos de alergia por método de Prick, para a bateria «standard» a alérgenos comuns
- IgE específica em função dos resultados de «prick»
- Biópsia cutânea com corte por ultracongelamento e coloração por hematoxilina-eosina.
- Estudo ventilatório, atendendo a VEMS, DEMI e DEM50.

Todos os doentes foram submetidos a exame clínico completo, sendo excluída a existência de infestação intestinal parasitária ou a ingestão crónica de drogas, excepto corticosteroide e broncodilatador beta2 selectivo inalados e anti-histamínicos H1 sistémico. O estudo laboratorial foi realizado num mesmo tempo, em período de intercrise, respiratório e cutâneo.

Foram correlacionados os grupos de atópicos e não atópicos com a histologia cutânea e parâmetros funcionais ventilatórios e estes últimos entre si de modo a inferir eventuais factores de gravidade ou condicionantes de agravamento clínico.

A análise estatística foi efectuada segundo o método de t de Student para variáveis não emparelhadas e a correlação pela análise da curva de regressão linear.

RESULTADOS

Nos doentes estudados não foram observadas alterações nos exames do estado geral, e não foram evidentes antecedentes patológicos relevantes, para além dos antecedentes familiares de patologia alérgica em 7.

Em relação aos eventuais desencadeantes ou condicionantes do agravamento clínico (Quadro 1), em 7 doentes, ou seja 33,3%, não foram descritos quaisquer agressógenos ou situações interpretadas como directamente relacionadas com o começo de sintomatologia respiratória ou cutânea. Nos restantes doentes, em relação a situações particulares, habitualmente descritas como factores condicionantes de exacerbação clínica, não se verificou correlação directa evidente entre as entidades clínicas e nosológicas em estudo, asma e urticária.

O estudo da bioquímica sanguínea e o hemograma revelaram-se normais em toda a amostra e não foi observada eosinofílica sanguínea em qualquer dos doentes estudados.

QUADRO 1

FACTORES DESENCADEANTES, EVENTUAIS, REFERIDOS NO INTERROGATÓRIO CLÍNICO

n=21 *URTICÁRIA **ASMA	TOTAL		ALÉRGICOS		NÃO ALÉRGICOS	
	*	**	*	**	*	**
Não identificados	8	7	3	3	5	4
Empoeiramento	4	5	4	4	0	1
Irritantes inespecíficos	4	8	1	3	3	5
Sazonal	8	6	6	4	2	2
Stress	4	7	3	2	1	5
Frio	1		0		1	
Exercício	1	4	0	1	1	3
Alimentos	1		0		1	
Sudorese	2		1		1	
Banho	1		1		0	
Pressão	2		0		2	
Cataménios	3	2	2	1	1	1

Os parâmetros ventilatórios, em período de estabilização clínica, não apresentaram alterações significativas (Fig. 4).

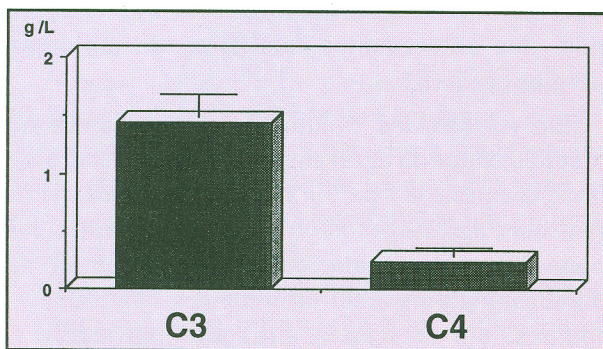
Quanto ao estudo histológico de biópsia cutânea, também em intercrise, revelou 9 doentes com histologia considerada normal, 7 doentes, com fenómenos de pervasculite e 5 doentes com fenómenos de vasculite linfocitária com localização na derme superficial.

Os testes cutâneos por «prick» para pneumoalergenos comuns (Fig. 5) foram positivos (3+ ou 4+) em 10 doentes, com confirmação por IgE específica sérica, e a média de IgE para os dois grupos, alérgicos (455.7±363.6 KU/L) e não alérgicos (119.2±112.8 KU/L), foi significativamente diferente (p=0.012).

Quanto às determinações do complemento sérico (Fig. 1) as concentrações das fracções C3 e C4 encontravam-se dentro dos valores de referência, bem como a determinação de CH100. Não foram observados complexos imunes circulantes em qualquer doente.

FIGURA 1

COMPLEMENTÉMIA, CE e C4



Do mesmo modo as determinações de IgG e IgA e IgM (Fig. 2) apresentaram concentrações normais em toda a amostra. Em relação à IgE sérica por CAP (Fig. 3) observou-se um valor médio de 263±241 KU/L.

FIGURA 2

IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS - IgG, IgA e IgM

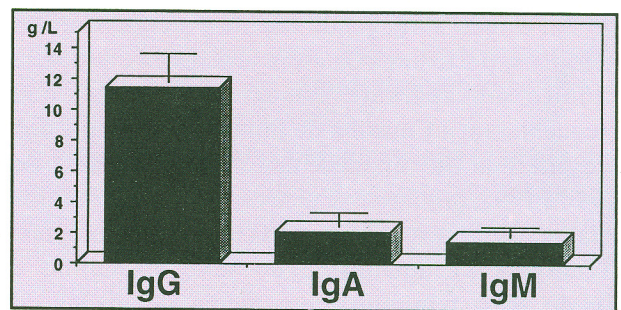


FIGURA 3

IgE SÉRICA, CAP

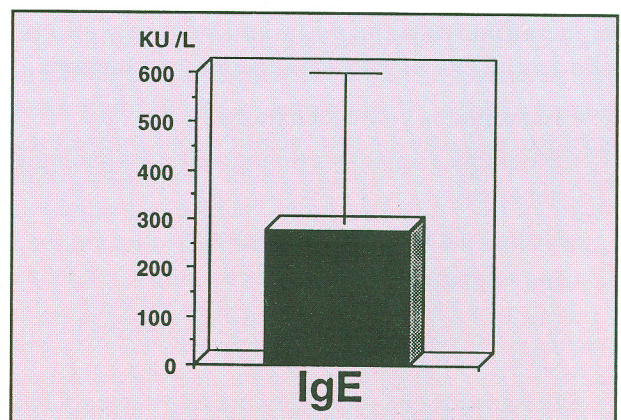


FIGURA 4

PARÂMETROS VENTILATÓRIOS

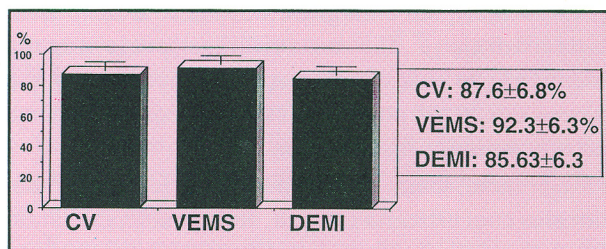


FIGURA 5

TESTES CUTÂNEOS (PRICK)

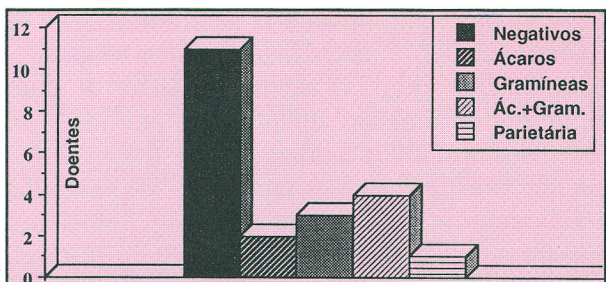


FIGURA 6

CORRELAÇÃO ATOPIA E HISTOLOGIA CUTÂNEA

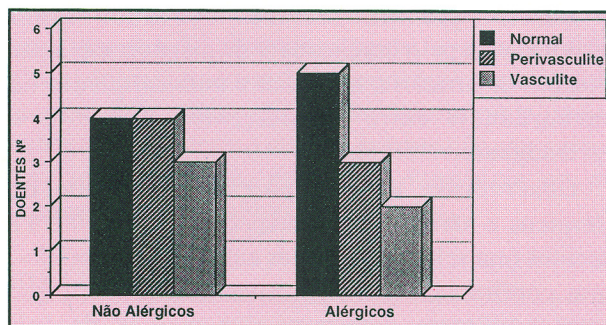


FIGURA 7

PARÂMETROS VENTILATÓRIOS EM ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS

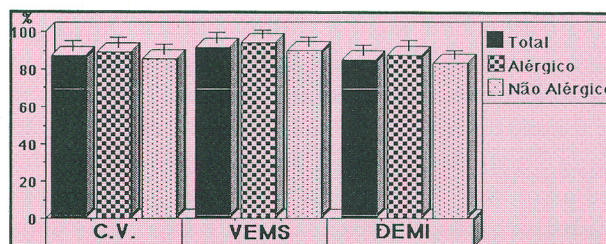
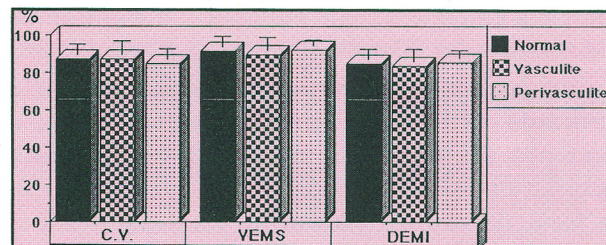


FIGURA 8

PARÂMETROS VENTILATÓRIOS NOS DIFERENTES GRUPOS HISTOLÓGICOS



Quando comparados os grupos alérgico e não alérgico com a histologia cutânea (Fig. 6) não foi obtida correlação com significado estatístico ($R=0.07$); o mesmo para os parâmetros ventilatórios e os grupos alérgicos e não alérgicos (Fig. 7) ($R=0.39$); e os parâmetros ventilatórios com a histologia cutânea (Fig. 8) ($R=0.023$).

DISCUSSÃO

O número de doentes apresentando em simultâneo clínica de asma brônquica e urticária crónica, mas com aparente dissociação clínica sintomática, foi relativamente reduzido no período de estudo de 3 anos, em relação (ainda que não quantificado) com o número total de doentes observados por qualquer uma das duas entidades nosológicas em análise. A revisão da literatura não assinala séries de doentes com estas permissas, pelo que o verdadeiro aliciamento e estímulo que resulta da comparação dos resultados do nosso estudo não é possível nesta fase. Porém, são descritos casos clínicos, isolados, de doentes com asma e urticária não simultâneas,^{28,30} induzidas pelo exercício, mas com objectivos de estudo não sobreponíveis aos indivíduos desta amostra.

De facto, como foi referido anteriormente, o diagnóstico da síndrome de urticária de contacto, tal como é descrito actualmente, não é possível nos nossos doentes, já que não se cumpre uma premissa obrigatória da definição, a simultaneidade do aparecimento de sinais brônquicos e cutâneos,¹⁵ mesmo que o agente etiológico seja apresentado por outra via que não a cutânea.

O predomínio significativo de doentes do sexo feminino nesta amostra é semelhante ao peso relativo observado na casuística do nosso Serviço, de doentes

com o diagnóstico exclusivo de urticária crónica,³¹ segundo os critérios de Kaplan, ainda que não esteja reportada uma incidência discrepante entre sexos.^{2,3}

Em relação aos factores evocados como responsáveis pelo desencadear de dispneia sibilante e lesões de urticária, não existiu uma correlação ou concordância entre os diferentes estímulos e agressógenos referidos.

Observou-se uma proporção semelhante de alérgicos e não alérgicos, respectivamente 10 e 11 doentes (em relação aos testes cutâneos por «prick», com confirmação por IgE específica-CAP), a que corresponderam determinações médias de IgE significativamente diferentes. No grupo de doentes não alérgicos este valor ainda que apresentando um desvio em relação aos valores de referência^{2,3} é porém aproximado do valor médio apresentado por doentes com clínica isolada de urticária crónica observados na nossa consulta.³¹ A expressão deste resultado poderá significar que uma sensibilização alérgica mediada por IgE não foi de todo excluída, ou os valores de referência estão desadequados à realidade do nosso país,³² ou ainda porque a elevação da IgE é apenas um dos componentes do fenómeno inflamatório³³ e com coeficiente preditivo de atopia muito reduzido.^{34,35} De qualquer modo, os resultados observados no grupo alérgico não apresentaram um comportamento distante do reconhecido em doentes com asma ou urticária alérgicas.

Em período de intercrise, não foram descritas, globalmente, alterações significativas nos parâmetros ventilatórios, mesmo entre ambos os grupos não alérgicos e alérgicos, ainda que nestes últimos tenham sido observados valores discretamente mais elevados.

Em relação ao estudo histológico, também ele realizado em período de estabilização clínica, a presença de fenómenos de vasculite linfocitária ocorreu em 5 dos 21 doentes (23,8%) salientando-se o facto de serem observados, em toda amostra, determinações de CH100 e das concentrações das fracções C3 e C4 em valores normais e ausência de CIC com significado.

Na urticária crónica, a vasculite cutânea linfocitária ou leucocitoclásica, representa segundo a maioria das séries uma observação pouco comum e com reduzida expressão, sendo acompanhada, caracteristicamente, de consumo de complemento.^{2,3,36,37} A vasculite normocomplementémica é, porém, uma observação ainda mais rara, com referências isoladas e pontuais.⁴⁵⁻⁴⁸ Kaplan considera que a presença de infiltrado linfocitário perivascular (perivasculite) é na maioria dos casos interpretada de modo erróneo como vasculite, razão

para a discrepância de resultados.² Efectivamente, é necessária a presença de necrose e infiltrado da parede do vaso e simultaneamente infiltrado perivascular para o diagnóstico seguro e definitivo. Estes foram e são os critérios presentes na identificação e estudo da peça de biópsia, pelo que nestes doentes é possível descrever com segurança estes resultados histológicos.

De facto, num estudo por nós efectuado⁴⁹ em doentes com urticária crónica, onde se seleccionaram um grupo de indivíduos com diagnóstico de vasculite urticariana linfocitária normocomplementémica e um outro com urticária crónica e histologia normal, concluímos pela diferença significativa existente na população linfocitária da derme. Neste estudo, se foi possível reconhecer e definir algumas diferenças entre a população linfocitária nos dois grupos, os conhecimentos fisiopatológicos são ainda incipientes para concluir pela existência, de facto, de duas entidades nosológicas distintas ou por fases ou processos evolutivos celulares do mesmo distúrbio, em que eventualmente os fenómenos de vasculite, perivasculite e ausência de infiltrado linfocitário cursam no mesmo doente, em equilíbrio instável, provavelmente lábil, mas seguramente dependentes de estímulos e mecanismos ainda não estabelecidos.

Supostamente, nesta amostra, seria esperada uma relação mais estreita da presença de vasculite cutânea com o grupo de indivíduos não alérgicos, porém os resultados foram semelhantes aos observados em alérgicos, sem que tenha coexistido infiltrado ou presença de eosinófilos.

Nesta amostra os resultados percentuais do estudo de biópsia, para vasculite, perivasculite e exame normal, foi também sobreponível ao referenciado na casuística do Serviço, em doentes com diagnóstico de urticária crónica.³¹

Na asma brônquica, a tipagem de fragmentos de biópsia têm permitido um conhecimento gradual da população celular do infiltrado inflamatório, quer em estudos de necrópsia de indivíduos falecidos por asma quer em indivíduos em período de estabilização clínica. O linfócito intraepitelial está presente, sempre, no indivíduo normal,⁵² mas o linfócito da sub-mucosa brônquica, parte interessada do BALT,⁵⁰ parece ser incipiente, ou mesmo inexistente, na mucosa normal.⁵¹ Porém, a sua existência é confirmada de forma exuberante em situações de infecções respiratórias crónicas ou nas localizações adjacentes à exposição antigénica.

Na asma brônquica diversos estudos têm confirmado que em ambos os lados da membrana basal espessada, se verifica um aumento

do número de linfócitos expressando HLA-DR, CD25, e CD4+.⁵²⁻⁵⁵ O contributo do linfócito T CD4+ na fisiopatologia da asma, durante algum tempo controverso, é hoje reconhecido como relevante, quer na regulação da síntese de IgE,⁵⁷ pela dicotomia TH1 e TH2, quer na produção de factores quimiotácteis, de crescimento e de activação de outras células, constituindo um elemento central de regulação e contrarregulação do complexo sistema de intervenientes.^{24,56}

Recentemente, verificou-se a presença de infiltrado de linfócitos CD45R0 na mucosa brônquica, pressupondo que os linfócitos T de memória são parte importante e fundamental na inflamação crónica subjacente na asma.^{58,59}

Quando se compararam, no nosso estudo, os resultados da histologia cutânea com os parâmetros funcionais ventilatórios não existe correlação estatisticamente significativa. Salienta-se que a presença de vasculite linfocitária, localizada à derme superior, em 5 dos 21 doentes do estudo, não constituiu um factor condicionante de gravidade clínica da asma, nem resultou em valores de CV, VEMS e DEMI mais reduzidos que os observados nos grupos com perivasculite e histologia normal.

Na asma brônquica a vasculite brônquica não foi até ao presente reconhecida, excepto quando coexistia com outra patologia sistémica como por exemplo a vasculite de Churg Strauss ou o lupus. Todavia, como foi salientado anteriormente, a presença de linfócitos CD45R0 foi observado em biópsias de asmáticos em períodos de estabilização clínica.^{58,59} Da mesma forma, em estudo anterior em doentes com vasculite urticariana, sem asma brônquica associada, verificamos que a marcação de linfócitos CD45R0 na derme representava 54.1±17.8% da população linfocitária da derme, resultado significativamente diferente do observado no grupo controlo, urticária crónica com histologia normal, 87.8±13.4% (p=0.0018).⁴⁹ Assim, pressupondo que em doentes com asma e urticária em dissociação clínica, os fenómenos de vasculite linfocitária cutânea possam ocorrer noutras localizações, a observarem-se na mucosa ou na sub-mucosa da árvore brônquica, nada indica, com os dados que recolhemos, que esta seja uma condicionante da evolução clínica da asma.

Considera-se ser oportuna a realização futura de biópsia brônquica e cutânea, no mesmo tempo de estudo, o que não sucedeu nestes doentes em estudo, para comparação eventual de resultados e marcação fenotípica da população celular, nomeadamente em situações de agudização de uma ou de outra patologia.

A inexistência de outras séries na literatura, limita a comparação de resultados e confere o risco da especulação necessariamente excessiva e abusiva. Porém, nestes doentes com asma brônquica e urticária com dissociação sintomatológica, a interpretação global dos resultados sugere a concomitância de dois mecanismos fisiopatológicos distintos e independentes, no mesmo doente, porque não são patentes, aparentemente, pontos de tangência ou de intercepção entre ambas as entidades.

BIBLIOGRAFIA

1. **Marquardt DL, Wasserman SI.** Anaphylaxis. In Allergy: Principles and Practice. **Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds.** St. Louis, CV Mosby, 4ª ED, 1993: 1524-36.
2. **Kaplan AP.** Urticaria and Angioedema. In allergy: Principles and Practice. **Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds.** St. Louis CV Mosby, 4ª ED, 1993: 1553-80.
3. **Huston DP, Bressler RB.** Urticaria and Angioedema. The Medical Clinics of North America. *Clinical Allergy* 1992; 76(4): 805-40.
4. **Holgate ST.** The mast cell and its function in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 11-16.
5. **Church MK, El-Lati S, Okayama Y.** Biological properties of human skin mast cells. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (sup 3): 1-9.
6. **Ring J.** Atopic Diseases and Mediators. Antihistamine H1 and Allergy Mechanisms of action. *Int Arc of Allergy and Immunology* 1993; 101: 305-7.
7. **Smith CH, Soh C, Lee TH.** Cutaneous histamine metabolism in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 944-50.
8. **Rosenstreich DL.** Chronic urticaria, activated T cells, and mast cell releasability. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1099-102.
9. **Quaranta JH, Rohr AS, Rackelefsky GS, et al.** The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989; 62: 421-4.
10. **Juhlin L.** Late-phase cutaneous reactions to platelet activating factor and Kallikrein in urticaria. *Clin Exp Allergy* 1990; 90: 9-10.
11. Management of Asthma. Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report, Chairman: **Sheffer AL.** *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(3): 477-92.
12. **Toogood JH.** Some clinical aspects of the pharmacotherapy of rhinitis and asthma. In Rhinitis and Asthma. **Mygind N, Pipkorn U, Dahl R Eds.** *Munksgaard, Copenhagen*, 1990: 289-306.
13. **Balzano G, Gallo C, Masi C et al.** Effect of azelastine on the seasonal increase in non-specific bronchial responsiveness to methacoline in pollen allergic patients. A randomized, double-blind placebo-controlled, crossover study. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 371-7.
14. **Burdick AE, Mathias CGT.** The Contact Urticaria Syndrome. *Dermatologic Clinics* 1985; 3: 71-84.
15. **Katchen BR, Maibach HI.** Immediate-type contact reaction: immunologic contact Urticaria. In Exogenous Dermatoses: Environment Dermatitis. **Torkil Menné and Howard I Maibach Eds.** CRC Press, 1991: 51-64.
16. **Maibach HI, Dannaker CJ, Lahti A.** Contact Skin Allergy-Allergic contact dermatitis. In Allergy: Principles and Practice. **Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds.** St. Louis, CV Mosby, 4ª ED, 1993; 1605-41.
17. **Rademaker M, Forsyth A.** Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 104-7.

18. **Lahti A, Maibach HI.** Immediate Contact Reactions. In Exogenous Dermatoses: Environmental Dermatitis. *Torkil Menné and Howard I Maibach Eds. CRC Press, 1991: 21-35.*
19. **Maibach HI, Dannaker CJ, Lahti A.** Contact Skin Allergy-Immediate contact reactions. In Allergy: Principles and Practice. **Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds. St. Louis, CV Mosby, 4th ED, 1993: 1641-47.**
20. **Soter NA.** Acute and Chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol 1991; 25: 146-54.*
21. **Schwartz LB.** Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol 1991; 25: 190-204.*
22. **Palma-Carlos AG, Jordão AL.** Immunopathology of urticaria. *Allergie et Immunologie 1991; 23(10): 443-6.*
23. **Barker JNW.** Role of keratinocytes in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis 1992; 26: 145-8.*
24. **Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, Santos MC et al.** Cellular interactions in asthma. In Advances in Asthmology. **Kobayashi S, Bellanti JA Eds. Elsevier Science Publishers BV 1991: 187-94.**
25. **Campbel AM, Bosuquet J.** The diagnosis of inflammation in Bronchial Asthma. *Via Pneumológica 1992; 5(2): 107-11.*
26. **Busse WW, Reed CE.** Asthma. Definition and pathogenesis. In Allergy: Principles and Practice. **Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds. St. Louis, CV Mosby, 4th ED, 1993: 1173-201.**
27. **Bousquet J, Chanez P, Godard P, Mitchel FB.** Asthma: a disease remodelling the airways. Advances in Allergology and Clinical Immunology. **Ph Godard, J Bousquet, FB Michel Eds. The Parthenon Publishing Group UK, 1992; 261-70.**
28. **Kobayashi RH, Mellion MB.** Exercise-induced asthma, anaphylaxis and urticaria. *Prim Care. 1991; 18(4): 809-31.*
29. **Tarvainen K, Kanerva L, Tupasela O, Grenquist-Norden B et al.** Allergy from cellulase and xylanase enzymes. *Clin Exp Allergy. 1991; 21: 609-15.*
30. **Silvers WS.** Exercise-induced allergies: the role of histamine release. *Ann Allergy. 1992; 68: 58-63.*
31. **Pereira AC, Pinto-Mendes J, Tavares B et al.** Immunologic changes in Chronic Urticaria. *Allergy 1992; 12(47): 187.*
32. **Chieira C, Loureiro AC, Rodrigues VL et al.** Estudos epidemiológicos numa população de mancebos (20 anos). *Via Pneumológica 1990; 3(1): 67-72.*
33. **Michel J, Tonnel AB, Torprier B et al.** Involvement of immunoglobulin E in the secretory process of alveolar macrophages from asthmatic patients. *J Clin Invest 1983; 71: 221-30.*
34. **Terr AI.** Unconventional theories and unproven methods in allergy. In Allergy: Principles and Practice. **Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds. St. Louis, CV Mosby, 4th ED, 1993: 1767-93.**
35. **Ruiz RGG, Richards D, Kemeny DM, Price JF.** Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin Exp Allergy 1991; 21: 467-72.*
36. **Metzger WJ.** Urticaria, Angioedema and Hereditary Angioedema in Allergic Diseases - diagnosis and management, 4th ED, *JB Lippincott Company, 1993: 331-53.*
37. **Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, Jordon RE.** Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *J Invest Dermatol 1981; 76: 103-5.*
38. **Phanuphak P, Kohler PF, Stanford RE, et al.** Vasculitis in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol 1980; 65: 436-44.*
39. **Gammon WR.** Urticarial Vasculitis. *Dermatologic Clinics 1985; 3: 97-105.*
40. **Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE.** Urticarial Vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol 1992; 26: 441-8.*
41. **Cardoso PA, de Oliveira ZP, Alves VA, et al.** Urticarial Vasculitis. *Allergol-Immunopathol-Madr 1990; 18: 191-5.*
42. **Peteiro C, Toribio J.** Incidence of leucocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol 1989; 11: 528-33.*
43. **Torrallba SM, Serrano MI, Barcelona JA, Puras TA.** Leucocytoclastic vasculitis or a superposition syndrome (letter). *An Med Interna 1992; 9: 205.*
44. **Sanchez JL, Bennaman O.** Clinicopathological correlation in chronic urticaria. *Am J Dermatopathology 1992; 14(3): 220-3.*
45. **Asherson RA, Buchanan N, Kenwright S, et al.** The normocomplementemic urticarial vasculitis syndrom: report of a case and response to colchicine. *Clin Exp Dermatol 1991; 16: 424-7.*
46. **Hassan ML, Perez JA, del Pino EY, Schroh RG.** Vasculitic urticaria: study of 12 cases. *Med Cutan Ibero Lat Am 1990; 18: 179-84.*
47. **Asherson RA, D' Cruz D, Stephens CJ, et al.** Urticarial vasculitis in connective tissue disease clinic: patterns, presentations and treatment. *Semin Arthritis Rheum 1991; 20: 285-96.*
48. **Sanchez NP, Winkleman RK, Schroeter AL, et al.** The clinical and histological spectrums of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol 1982; 7: 599.*
49. **Pereira AC, Loureiro AC, Todo-Bom A et al.** Lymphocitic phenotyping in urticarial vasculitis. *Allergy 1993; 16(48): 143.*
50. **Pabst R.** Is BALT a major component of the human lung system? *Immunology Today 1992; 13: 119-22.*
51. **Meuwissen HJ, Hussain M.** Bronchus-associated lymphoid tissue in human lung: correlation of hyperplasia with chronic pulmonary disease. *Clin Immunol Immunopathol 1982; 23: 548-61.*
52. **Fournier M.** Intraepithelial lymphocytes in human airways. In Advances in Allergology and Clinical Immunology. **Ph Godard, J Bousquet and FB Michel Eds, 1992; 245-9.**
53. **Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, Chetta A, Oliviera D.** Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest 1990; 98: 528-35.*
54. **Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK et al.** Identification of activated T-lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Resp Dis 1990; 142: 1407-13.*
55. **Arm JP, Lee TH.** The pathobiology of bronchial asthma. *Adv Immunol 1992; 51: 323-32.*
56. **Kay AB.** Lymphocytes in Asthma. *Respir Med 1991; 85: 87-90.*
57. **Robalo Cordeiro AJA.** Síntese da Imunoglobulina E. *Arq SPPR 1992; 9: 93-103.*
58. **Poulter LW, Power C, Burke C.** The relationship between bronchial immunopathology and hyperresponsiveness in asthma. *Eur Resp J 1990; 3: 792-9.*
59. **Poulter W, Norris A, Power C et al.** T-cell dominated inflammatory reactions in the bronchi of asthmatics are not reflected in matched bronchoalveolar lavage specimens. *Eur Resp J 1992; 5: 182-9.*