



Urticária e a COVID-19

Urticaria and COVID-19

Larissa Silva Brandão¹, Régis Albuquerque Campos², Alfeu Tavares França³,
Rozana F. Gonçalves⁴, Eli Mansour⁵, Janaina Michele Lima Melo⁶, Dirlene Brandão de Almeida Salvador⁷,
Solange Oliveira Rodrigues Valle⁴, Carolina Tavares de Alcântara⁸, Daniela Farah Teixeira Raeder⁹,
Fernanda Lugão Campinhos¹⁰, Gabriela Andrade Coelho Dias¹¹, Leila Vieira Borges Trancoso Neves¹²,
Rosana Câmara Agondi¹³, Luis Felipe Ensina¹

RESUMO

A pandemia de COVID-19 afetou drasticamente a vida de todos ao redor do planeta, interferindo também na forma de atuarmos como médicos e especialistas. Neste artigo revisamos aspectos importantes da infecção pelo novo coronavírus e sua relação com a urticária.

Descritores: Urticária aguda, urticária crônica, COVID-19.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has dramatically affected people's lives around the world and has interfered with how we act as physicians and specialists. In this paper, we review important aspects of the new coronavirus infection and its connection with urticaria.

Keywords: Acute urticaria, chronic urticaria, COVID-19.

Introdução

A doença causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, a COVID-19, é uma doença multissistêmica, inflamatória, que se manifesta predominantemente de forma leve ou moderada, mas que pode levar ao óbito por síndrome respiratória aguda grave¹. A pandemia de COVID-19 afetou de forma drástica o comportamento ao redor do mundo, interferindo também na forma de atuarmos na prática clínica. A urticária, por sua vez, é uma doença inflamatória decorrente da liberação de mediadores mastocitários na pele e

mucosas, principalmente a histamina, e que impacta significativamente a qualidade de vida de milhares de pessoas. Este artigo tem como objetivo revisar a relação entre a COVID-19, as urticárias agudas e crônicas, e respectivos tratamentos^{2,3}.

Urticária aguda e COVID-19

Manifestações cutâneas durante o curso da infecção por SARS-CoV-2 foram relatadas pela primeira vez na China, porém com uma prevalência baixa,

1. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.
2. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA - Salvador, BA, Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Clínica de Alergia e Imunologia Alergodagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
5. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.
6. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
7. Instituto de Alergia e Imunologia - Maceió, AL, Brasil.
8. DermAlergo Clinic, Bêlem, PA, Brasil.
9. Unidade de Alergia e Imunologia do Hospital Regional da Asa Norte, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
10. Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
11. Setor de Alergia e Imunologia - Policlínica Piquet Carneiro - UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos, UFBA - Salvador, BA, Brasil.
13. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital as Clínicas da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 24/03/2021, aceito em: 31/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):120-5.

de apenas 0,2% de casos em 1.099 doentes⁴. Com o avanço da pandemia pela Europa, em março de 2020, um estudo italiano mostrou que 20,4% de 88 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, e que não utilizaram nenhuma medicação nova nos últimos 15 dias, desenvolveram sintomas cutâneos⁵.

As manifestações cutâneas da COVID-19 foram classificadas em seis padrões principais: *rash* maculopapular, urticária, padrão acral similar ao eritema pérvio, lesões vesiculares, livedo reticular ou livedo racemosa-like, e padrão purpúrico-vasculítico⁶. A urticária aguda, até o momento, é a apresentação cutânea mais relatada em pacientes com COVID-19⁷.

Uma revisão sistemática recente mostrou que a maioria dos pacientes com COVID-19 e manifestação de urticária tinha mais de 50 anos de idade⁸. Entretanto, a presença de urticária em pacientes mais novos não é incomum, com casos reportados em lactentes de poucos meses de idade^{8,9}.

Apesar da patogênese da urticária aguda ter sido previamente atribuída aos medicamentos usados para o tratamento da COVID-19, as evidências atuais mostram que as manifestações cutâneas podem ser mediadas pela própria resposta inflamatória do sistema imunológico frente à infecção aguda. Isso inclui a ativação do sistema complemento, progredindo para uma ativação aberrante dos mastócitos, com a sua consequente desgranulação, liberação de histamina e, tardiamente, citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), implicados na conhecida “tempestade de citocinas”^{10,11}.

A maioria dos relatos sugere que a presença de urticária aguda não está associada com a gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Porém, pacientes com COVID-19 que desenvolveram urticária podem ter um melhor prognóstico¹². É possível supor que a urticária, quando associada com eosinofilia sistêmica, pode configurar um melhor prognóstico da COVID-19, uma vez que o aumento dos eosinófilos no sangue periférico foi relacionado com a melhora do estado geral dos pacientes¹³, e eosinopenia persistente com maior mortalidade¹⁴. Em contrapartida, um estudo de coorte espanhol demonstrou que a presença de urticária e lesões cutâneas maculopapulares foram associadas com maior morbidade (COVID-19 grave) e maior taxa de mortalidade¹⁵. Portanto, ainda são necessários mais estudos para avaliar o papel da

urticária aguda como um marcador prognóstico na infecção por SARS-CoV-2.

Em mais de 50% dos casos de urticária aguda associada à COVID-19 analisados em revisão sistemática, a manifestação cutânea precedeu o surgimento de outros sintomas clássicos da infecção (tosse, dispneia, febre, anosmia, ageusia) ou ocorreu de forma concomitante. A distribuição relatada do *rash* urticariforme foi principalmente em tronco ou generalizado. Outras distribuições incluíram regiões facial, acral, inguinal, palmar e ombros⁷. Por sua vez, pacientes pediátricos com urticária associada à COVID-19 não apresentaram sintomas clássicos durante o curso da doença. Esse dado reforça a indicação de considerar o diagnóstico de COVID-19 em pacientes com urticária aguda assintomática, especialmente em crianças. Além disso, se houver febre, é altamente recomendável considerar teste para SARS-CoV-2, uma vez que esse pode ser o único sintoma aparente em alguns pacientes⁷.

Classicamente, o algoritmo de tratamento recomendado para urticária inclui o uso de anti-histamínicos (anti-H1) de segunda geração, que podem ter sua dose aumentada até quatro vezes no caso de controle inadequado dos sintomas¹. Apesar da maioria dos pacientes relatados terem respondido satisfatoriamente aos anti-histamínicos^{16,17}, e considerando a fisiopatologia da urticária aguda relacionada a COVID-19, os anti-H1 isoladamente não irão interromper a desgranulação de mastócitos e a liberação da histamina, mas podem controlar os sintomas e reduzir a gravidade da urticária^{10,18}.

Por outro lado, os corticoides sistêmicos em baixa dose têm como alvo a tempestade de citocinas, evitando a ativação dos mastócitos e a consequente liberação de histamina. Portanto, o uso de corticoide sistêmico em baixa dose pode ser efetivo no manejo da urticária aguda na COVID-19 e, combinado com os anti-histamínicos de segunda geração, pode melhorar a resposta clínica do paciente¹⁹. Vale lembrar que os corticoides podem aumentar o risco de replicação viral prolongada, sendo importante utilizá-los pelo menor tempo possível até os sintomas estarem controlados¹¹.

Por fim, o tempo reportado em estudos para a resolução da urticária variou desde menos de 24 horas até duas semanas, seguindo o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticoides. Nenhum caso de urticária recorrente ou não-responsiva ao corticoide foi relatado até o momento⁸.

A urticária crônica espontânea e a COVID-19

Desde o início da pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2, decretada pela OMS no início de 2020, mudanças na forma de atendimento aos pacientes vêm ocorrendo no mundo todo, e nos pacientes com UCE não é diferente. Neste período, o número de consultas presenciais nos centros de referência e excelência em urticária crônica, os centros UCARE, diminuíram cerca de 50%. Um terço dos centros UCARE relataram uma diminuição de 75%. Somente 5% não relataram diminuição do número de atendimentos presenciais. O acesso ao atendimento especializado é crucial para o acompanhamento dos pacientes portadores de doenças crônicas, como a UCE, e as consequências de perda de seguimento médico, em curto e longo prazo, podem incluir a perda do controle da doença, a piora na qualidade de vida e dos distúrbios do humor, como depressão e ansiedade²⁰. Em paralelo à queda dos atendimentos presenciais de rotina, houve aumento nas consultas realizadas por meios digitais, com o intuito de tanto minimizar a desassistência aos pacientes, como aumentar o distanciamento social^{21,22}. As consequências a longo prazo dos atendimentos remotos dos pacientes com UCE precisam, ainda, ser melhor caracterizadas²⁰.

De forma similar, houve dificuldade na aplicação dos questionários para acompanhamento dos pacientes com UCE. Estes questionários são importantes e recomendados para a avaliação da atividade da doença, do controle e do impacto na qualidade de vida. Um exemplo destes contratempos é a queda de 65% na taxa de aplicação do escore de atividade da urticária em 7 dias (UAS7)²⁰.

O tratamento da UCE durante a pandemia praticamente não sofreu modificações. O uso de medicamentos de primeira, segunda e terceira linhas permaneceram inalterados na maioria dos centros especializados. Um consenso foi formado a respeito da necessidade e segurança de manter o tratamento, seguindo as diretrizes, mesmo naqueles que contraíram a COVID-19²⁰. Na mesma linha, estudos recentes mostraram a segurança do omalizumabe em pacientes com urticária, asma e urticária vasculite²³. No entanto, a maioria dos centros especializados (76%) concordaram que o tratamento imunossupressor, como com a ciclosporina, deve ser descontinuado em pacientes com COVID-19²⁰.

Em relação à associação entre a UCE e a infecção pelo SARS-CoV-2, médicos e pacientes denotam algumas inseguranças. Uma destas é se a UCE

alteraria o curso da infecção pelo SARS-CoV-2 e se esta condição seria um risco maior para evolução desfavorável, evoluindo para COVID-19 grave. Apesar do número de pacientes estudados ser pequeno, os estudos sugerem descartar a UCE como uma comorbidade que influenciaria negativamente²⁰.

Outra interrogação a este respeito é se a infecção por este coronavírus afetaria o controle da UCE. Alguns pacientes (36%) com COVID-19 apresentaram exacerbação dos sintomas, e essa exacerbação foi comum em pacientes hospitalizados, principalmente com COVID-19 grave. Infecções virais, incluindo a infecção pelo coronavírus, são conhecidos gatilhos para agravamento da UCE; entretanto, mais dados são necessários para comprovar a relevância desta relação. Adicionalmente, a infecção não afetou o tratamento da UCE na maioria dos pacientes²⁰.

O estresse causado pela pandemia pode ser, também, um fator de exacerbação da UCE. Esta pandemia provocou um aumento dos níveis de estresse na população em geral²⁴ e principalmente nos pacientes infectados pelo coronavírus, agravado pelo isolamento social, pelo medo de uma doença desconhecida e potencialmente fatal, e pelo receio de transmissão para familiares. O estresse é um indutor do aumento dos níveis de neuropeptídeos que ativam os mastócitos, e é um conhecido gatilho para as exacerbações da UCE^{25,26}.

Em suma, os impactos da infecção pelo novo coronavírus na UCE precisam ser melhor avaliados e necessitam de estudos adicionais. Os dados atuais mostram que a UCE não aumenta o risco de gravidade da COVID-19. Os médicos devem estar atentos ao fato de que a infecção viral pode agravar a UCE; isto é importante para a manutenção dos cuidados e controle dos pacientes durante a pandemia²⁰.

Patogênese da exacerbação da urticária crônica espontânea na COVID-19

A patogênese da COVID-19 não está, até o momento, completamente esclarecida. Na sua forma grave, ocorre a tempestade de citocinas caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), a interleucina-6 (IL-6), IL-1 beta, o fator estimulador de colônias de macrófagos (GM-CSF) e quimiocinas e seu receptores. Muitos destes mediadores são produzidos e liberados por mastócitos, que é a principal célula efetora na UCE²⁷. Kritas e cols. revisaram o envolvimento de mastócitos na infecção por coronavírus

e concluíram que o vírus invade os mastócitos da mucosa e os estimula a liberar citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-33 e proteases), agravando o estado inflamatório²⁸.

Os mastócitos podem reconhecer os vírus por meio de vários receptores Toll-like, os receptores do gene I-like induzível pelo ácido retinoico, o receptor de alta afinidade do IgE (FcεRI), entre outros. O envolvimento destes receptores resulta na ativação e desgranulação dos mastócitos, com a consequente liberação de histamina, a síntese *de novo* de eicosanoides, como prostaglandinas e leucotrienos, que são mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico, bem como em numerosas citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento²⁹.

Os basófilos também estão envolvidos na patogênese da COVID-19 e da UCE. O número de basófilos é reduzido em pacientes com COVID-19, e os níveis voltam ao normal após a remissão. Este fenômeno é também observado na UCE, onde a basopenia está associada a uma maior atividade da doença, e o tratamento eficaz leva à normalização dos números de basófilos no sangue periférico³⁰.

Resumidamente, a UCE pode piorar durante a COVID-19 pela presença de um estado clínico geral pró-inflamatório e pela ativação direta dos mastócitos e basófilos pelo SARS-CoV-2. Uma atividade aumentada destas células ocasiona maior liberação de histamina, e consequente piora da UCE²³.

Diagnóstico diferencial da urticária crônica espontânea no contexto da COVID-19

Uma série de lesões dermatológicas podem se manifestar no curso da COVID-19, e devem ser lembradas como diagnóstico diferencial da urticária. Em dois estudos recentemente publicados, os autores relataram a manifestação de outras lesões cutâneas, além de urticária. Dentre estas manifestações, destacam-se: vesículas variceliformes, máculas violáceas com aparência “tipo porcelana”, pseudo-chilblains (também chamados de dedos de COVID), livedo, púrpura e angiomas-cereja^{31,32}.

Um levantamento internacional, que coletou dados de 31 países, descreveu que os sintomas dermatológicos e a localização variaram de morfologia. Por exemplo, lesões morbiliformes eram frequentemente pruriginosas e acometiam o tronco, enquanto as lesões tipo pérmio frequentemente causavam dor ou queimação, e acometiam os pés e/ou as mãos. Lesões em face foram identificadas em 21% dos

pacientes com *rash* morbiliformes. A púrpura retiforme foi relatada nas extremidades e nas nádegas. O curso completo das lesões referidas durou em média 7 dias (IQR, 3-10). As lesões tipo pérmio, no entanto, tiveram um curso mais longo, com média de 14 dias (IQR, 8-24). As lesões geralmente ocorreram após (64%) ou em concomitância (15%) a outros sintomas da COVID-19. Em particular, as lesões que ocorreram após o início dos sintomas da COVID-19 foram as lesões morbiliformes (76%), tipo pérmio (48%), urticariformes (67%), eritema macular (57%), vesículas (72%), lesões papulo-escamosas (53%) e púrpura retiforme (91%). A minoria ocorreu antes de outros sintomas do COVID-19 (12%)³³.

Além disto, não podemos nos esquecer das possíveis reações cutâneas induzidas por drogas utilizadas no tratamento da COVID-19 como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), hidroxicloroquina, entre outras³⁴⁻³⁶.

Prognóstico da urticária crônica espontânea no contexto da COVID-19

Até o momento, não existem evidências de que pacientes com UCE apresentem maior risco de COVID-19 grave devido a sua doença. De acordo com publicações recentes, o tratamento com anti-H1 e biológicos, como omalizumabe, não representa um fator de risco adicional. Estudos sugerem que o omalizumabe pode reduzir exacerbações mediadas por vírus, o que possivelmente seria benéfico no caso de uma infecção por SARS-CoV-2³⁷⁻⁴⁰.

Entretanto, um levantamento multicêntrico recentemente publicado, relata exacerbação da UCE em 31% dos pacientes durante infecção pelo SARS-CoV-2, exigindo internação (COVID-19 grave)²⁰.

Tratamento da urticária crônica espontânea no contexto da COVID-19

Um estudo retrospectivo realizado por um grupo da Universidade de São Paulo (USP), através de registros telefônicos de 140 pacientes com diagnóstico de UCE no período da pandemia, avaliou o controle dos sintomas e no caso de piora, a necessidade de medicações adicionais. Os autores observaram neste grupo um aumento da necessidade de corticoide sistêmico para o controle das crises relacionadas ao estresse emocional. Não foi relatado o uso de outros medicamentos adicionais, como os imunobiológicos⁴¹.

Um outro estudo transversal e multicêntrico baseado em questionário avaliou o impacto da pandemia nas consultas dos pacientes, no tratamento remoto, nas mudanças nos medicamentos e as consequências clínicas, nos centros UCARE. A redução dos atendimentos presenciais com cancelamentos de casos novos e retornos foi um dos principais motivos de prejuízo no cuidado com o paciente com UCE. Em relação ao tratamento, o estudo mostrou uma predileção dos centros UCARE na prescrição de anti-histamínicos e omalizumabe, comparativamente com a orientação de redução ou até suspensão da ciclosporina e corticoides sistêmicos²⁰.

O *position paper* da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) recomenda que o tratamento da urticária com omalizumabe em pacientes com infecção leve ou moderada por COVID-19 ou sob suspeita de infecção por SARS-CoV-2, sempre deve ser avaliado com cuidado, pesando o risco-benefício e o consentimento do paciente. Em pacientes com manifestação grave da COVID-19, deve-se considerar o prolongamento do intervalo da administração do omalizumabe para um período fora de infecção ativa, ou caso não seja possível, avaliar a interrupção do tratamento, levando em consideração o risco da possível necessidade de glicocorticoides sistêmicos e da recomendação de evitar o uso em pacientes com infecção²².

Conclusões

A infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) impôs grandes desafios aos profissionais da saúde e uma necessidade crescente de estudos. Após um ano de pandemia, é possível dizer que a urticária aguda, no momento, é a manifestação cutânea mais relatada na COVID-19 e pode ser atribuída à própria resposta inflamatória decorrente da infecção, sendo recomendável a investigação diagnóstica da infecção pelo SARS-CoV-2. Ainda não está bem estabelecido se a presença de urticária aguda tem algum papel prognóstico na COVID-19, porém pacientes com essa manifestação cutânea têm apresentado boa resposta ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração e corticoides sistêmicos em dose baixa⁷.

Além disso, dados atuais demonstraram que pacientes com UCE não apresentam maior risco de gravidade da COVID-19, apesar da possibilidade da piora da urticária crônica pelo estado inflamatório da infecção, ou até mesmo pelo estresse

causado pela pandemia. Entretanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 não afetou o tratamento da UCE na maioria dos pacientes, com estudos mostrando a segurança do omalizumabe em pacientes que contraíram a COVID-19. A exceção se aplica àqueles com COVID-19 grave, em que se deve considerar o adiamento da administração do anti-IgE para um período fora da infecção, ou avaliar a suspensão do tratamento^{20,22}.

Referências

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-81.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-414.
3. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097-106.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e213.
6. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020;183(3):431-42.
7. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: a review. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14290.
8. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14328.
9. Proietti I, Mambrin A, Bernardini N, Tolino T, Balduzzi V, Maddalena P, et al. Urticaria in an infant with SARS-CoV-2 positivity. *Dermatol Ther*. 2020;e14043.
10. Raymond M, Ching-A-Sue G, Van Hecke O. Mast cell stabilisers, leukotriene antagonists and antihistamines: A rapid review of the evidence for their use in COVID-19. The Center for Evidence Based Medicine. 2020 [Internet]. Disponível em: <https://www.cebm.net/covid-19/mast-cell-stabilisers-leukotriene-antagonists-and-antihistamines-a-rapid-review-of-effectiveness-in-covid-19/>.
11. Kaushik A, Parsad D, Kumaran MS. Urticaria in the times of COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020;e13817.
12. Dastoli S, Bennardo L, Patruno C, Nisticò SP. Are erythema multiforme and urticaria related to a better outcome of COVID-19? *Dermatol Ther*. 2020;9:e13681.
13. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils-Observations from reported clinical case series. *Allergy*. 2020;75(7):1819-22.
14. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
15. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-7.

16. Van Damme C, Berlingo E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestation of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e300-e301.
17. Wollina U, Karadag AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549.
18. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e244-e245.
19. Shanshal M. Low-dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19 related urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-2.
20. Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, Peter J, Comert-Ozer E, et al. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. *Allergy.* 2021;76:816-30.
21. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy.* 2020;75(11):2764-74.
22. Klimek L, Pfaar O, Worm M, Eiwegger T, Hagemann J, Ollert M, et al. Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic: Position paper of Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)/A, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)/B, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) C, Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)/D, Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (LGAI)/E, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGPF) in co-operation with the German, Austrian, and Swiss ARIA groups G, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/H. *Allergol Select.* 2020;4:53-68.
23. Criado PR, Criado RFJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, Naufal GGA, Abdalla BMZ. Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: rapid and excellent response to omalizumab. *Int J Dermatol.* 2020;59(10):1294-5.
24. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64.
25. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):344-8.
26. Rössing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(10):1392-9.
27. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020;26(5-6):402-14.
28. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(1):9-14.
29. Criado PR, Pagliari C, Criado RFJ, Marques GF, Belda W Jr. What the physicians should know about mast cells, dendritic cells, urticaria, and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14068.
30. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Rep Med.* 2020;1(5):100078.
31. Jasim Z, Alhamdi K, Dhaher S, Hadi Z, Aledan H, Almkhtar M, et al. Incidence and Characterization of Skin Lesions Among Hospitalized Patients with COVID-19 infection: An Observational Cohort Study from Iraq. *The Medical Journal of Basrah University.* 2020; 38(2):46-54.
32. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e451-e452.
33. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1118-29.
34. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13476.
35. Gelincik A, Brockow K, Çelik GE, Doña I, Mayorga C, Romano A, et al. Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in Coronavirus disease 19: An EAACI Position Paper. *Allergy.* 2020;75(11):2775-93.
36. Dordal Culla MT, Herrera-Lasso Regás V, Martí-Garrido J, Rodríguez Cumpido D, Vázquez-Revuelta P, Leonart Bellfill R. Treating COVID-19: Review of Drug Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(6):385-99.
37. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr., Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1476-85.
38. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:985-92.
39. Ayhan E, Öztürk M, An İ, Bekçibasi M. COVID-19 infection under omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: three cases. *Int J Dermatol.* 2021;60(2):253-4.
40. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int.* 2021;1-12.
41. Argolo P, Pereira G, Pereira GF, Kalil J, Motta A, Agondi R. Clinical conditions of patients with chronic urticaria during the pandemic caused by the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):AB26.

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

Correspondência:
Luis Felipe Ensina
E-mail: 100alergia@gmail.com