



# Guia prático de urticária aguda

## Practical guide to acute urticaria

Carolina Tavares de Alcântara<sup>1</sup>, Daniela Farah Teixeira Raeder<sup>2</sup>,  
Fernanda Lugao Campinhos<sup>3</sup>, Larissa Silva Brandão<sup>4</sup>, Régis de Albuquerque Campos<sup>5</sup>,  
Alfeu Tavares Franca<sup>6</sup>, Rozana de Fátima Gonçalves<sup>7</sup>, Eli Mansour<sup>8</sup>,  
Janaina Michelle Lima Melo<sup>9</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>10</sup>, Gabriela Andrade Dias<sup>11</sup>,  
Leila Vieira Borges Trancoso-Neves<sup>12</sup>, Rosana Câmara Agondi<sup>13</sup>, Luis Felipe Chiaverini Ensina<sup>4</sup>

### RESUMO

A urticária aguda é uma causa frequente de consulta com alergistas, caracterizada por urticais e/ou angioedema. Embora autolimitada e benigna, pode causar desconforto significativo e raramente representar uma doença sistêmica grave ou reação alérgica com risco de vida. Nesta revisão, elaborada pelo Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, foram abordadas as principais questões referentes ao tema para auxiliar o médico especialista e generalista.

**Descritores:** Urticária, angioedema, diagnóstico, terapêutica.

### ABSTRACT

Acute urticaria is a frequent cause of consultations with allergists, being characterized by wheals and/or angioedema. Although self-limited and benign, it may cause significant discomfort and uncommonly represent a serious systemic disease or life-threatening allergic reaction. In this review prepared by the Urticaria Scientific Department of the Brazilian Association of Allergy and Immunology, the main questions about this topic are addressed to help specialists and general practitioners.

**Keywords:** Urticaria, angioedema, diagnosis, therapeutics.

### Introdução

Define-se urticária como uma condição caracterizada pelo aparecimento de urticais, angioedema ou ambos. A urticária é classificada de acordo com o tempo decorrido desde o início das manifestações clínicas, sendo considerada aguda quando os si-

nais e sintomas persistem por menos do que seis semanas<sup>1,2</sup>. Por sua alta prevalência – uma em cada cinco pessoas apresentam pelo menos um episódio em algum momento da vida – é fundamental que aspectos relacionados aos mecanismos, diagnóstico

1. DermAlergo Clinic - Belém, PA, Brasil.
2. Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Unidade de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
3. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.
4. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
5. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico e Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.
6. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Presidente Vitalício ASBAI. Professor Livre Docente - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Alergodiagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
8. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Alergia e Imunologia, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.
9. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Serviço de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
10. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Ambulatório de Urticária - Salvador, BA, Brasil.
13. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 26/02/2022, aceito em: 06/03/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):214-24.

e tratamento das urticárias agudas sejam bem conhecidos por todos os profissionais que se deparam com estes pacientes<sup>2</sup>. Este artigo tem como objetivo revisar questões importantes relacionadas às urticárias agudas, frequentemente presentes na prática clínica do especialista e do generalista.

### Quais os principais desencadeantes das urticárias agudas?

Na Tabela 1 são destacadas as causas ou gatilhos comuns de urticária aguda, que devem ser identificados por uma história detalhada e eliminados, se possível<sup>3</sup>. Em 30% a 50% dos casos, não é possível identificar uma causa específica para a urticária aguda, sendo esta classificada como idiopática<sup>4</sup>. No entanto, este talvez não seja o termo mais adequado, uma vez que parte dos casos evolui para a forma crônica, cujo mecanismo autoimune é atualmente bem descrito<sup>5,6</sup>.

A prevalência de diferentes etiologias varia entre diferentes grupos etários. Na infância é comum a associação da urticária aguda com alimentos e/ou medicamentos, levando frequentemente a restrições alimentares e suspensão das medicações. No entanto, em mais de 40% dos casos são infecções virais leves do trato respiratório superior as causas mais frequentes de urticária aguda em crianças<sup>3</sup>. Em alguns pacientes, é a combinação de infecções virais e a ingestão de medicamentos que desencadeia a urticária<sup>5</sup>.

No geral, em 9% a 27% dos casos, medicamentos como antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores da enzima de conversora de angiotensina (iECA) são amplamente relacionados aos casos de urticária aguda, sendo a principal causa em adultos. Na faixa etária pediátrica, os antibióticos e AINEs que costumam ser prescritos durante infecções, são frequentemente relatados, enquanto em idosos, especificamente os AINEs, são os medicamentos mais implicados na urticária<sup>7</sup>.

O papel dos medicamentos como causa de urticária aguda em crianças pode estar superestimado, uma vez que há dados na literatura evidenciando que, após uma investigação adequada, mais de 90% das crianças com história plausível de alergia a medicamentos foram capazes de tolerar o medicamento suspeito<sup>6</sup>.

A urticária aguda induzida por alimentos é principalmente mediada por imunoglobulina E (IgE) e, portanto, os sintomas ocorrem de alguns minutos a 2 horas após a ingestão, e menos de 7% de todos os casos de urticária em vários estudos, foram associados aos alérgenos alimentares<sup>6</sup>. Em uma variante, a urticária aguda pode se desenvolver apenas quando o exercício físico é realizado, geralmente 2 a 3 horas após o contato com o alimento causador<sup>7</sup>.

Em crianças pequenas, o alimento mais frequentemente responsável é o leite de vaca, seguido do ovo, amendoim, soja e trigo (dependendo da área geográfica estudada); enquanto em crianças mais

**Tabela 1**

Principais causas de urticária aguda

- Infecções: virais, bacterianas e parasitária
- Alimentos: leite de vaca, ovos, amendoim, soja, trigo, peixes, frutos do mar, nozes e frutas
- Medicamentos: AINEs, antibióticos e iECA
- Estímulos físicos
- Venenos de insetos himenópteros
- Idiopática

velhas e adultos, os alérgenos alimentares mais comuns são peixes, frutos do mar, nozes e frutas<sup>5</sup>.

Por ser autolimitada, uma investigação diagnóstica extensa não é necessária nas urticárias agudas em geral. Testes específicos (dosagem de IgE específica, teste cutâneo com alérgenos suspeitos e/ou teste de provocação) devem ser realizados apenas se houver um potencial desencadeante fortemente sugerido pela história clínica do paciente<sup>2</sup>.

### Quais os possíveis mecanismos etiopatogênicos envolvidos na urticária aguda?

Em todos os pacientes com urticária a formação de urticas pruriginosas, assimétricas e transitórias, associadas ou não ao angioedema, ocorrem devido à desgranulação dos mastócitos da pele e aos efeitos da histamina e outros mediadores pró-inflamatórios liberados neste processo<sup>2,8,9</sup>. Os mastócitos cutâneos estão localizados principalmente em torno dos vasos sanguíneos e nervos sensoriais da derme papilar superior, derme profunda e tecido subcutâneo<sup>10</sup>.

Diversos desencadeantes de urticária aguda como medicamentos, venenos de insetos, látex e alimentos podem ativar os mastócitos por mecanismo de hipersensibilidade tipo I (mediado por IgE). Entretanto, existe uma variedade de mecanismos que não envolvem a participação da IgE, mas que podem ativar os mastócitos causando urticária. Entre eles, incluem-se: receptores X2 acoplados à proteína G relacionados à Mas (MRGPRX2), receptores de peptídeo N-formil (RPF) e receptores de C3a e C5a<sup>11</sup>. As principais moléculas que se ligam ao receptor MRGPRX2 e induzem a ativação de mastócitos são a substância P, peptídeo intestinal vasoativo e uma série de medicamentos (quinolonas como ciprofloxacino e levofloxacino; bloqueadores neuromusculares como atracúrio e rocurônio; icatibanto, dentre outros)<sup>11-15</sup>. Enquanto os ligantes para o RPF são N-formiloligopeptídeos gerados por bactérias, sendo o N-formil-metionil-leucil-fenilalanina o mais potente e mais conhecido<sup>11,16</sup>.

Em resposta a uma série de fatores etiológicos, complexos imunes podem ser formados ativando o complemento com a geração de C3a e C5a (anafilatoxinas), que se ligam aos seus respectivos receptores (receptor C3a e C5a) presentes na membrana dos mastócitos ativando-os<sup>11,17</sup>. Outros receptores, como os receptores do tipo Toll (TLRs - *Toll-like receptors*), que são capazes de reconhecer produ-

tos de uma gama de microrganismos, também são expressos em mastócitos e podem levar à ativação destas células, sem o envolvimento de mecanismos de hipersensibilidade do tipo I<sup>11,18</sup>. Além disso, os peptídeos antimicrobianos derivados da pele, como beta-defensinas e catelicidinas, podem ativar os mastócitos liberando seus mediadores e induzir a síntese da citocina pruritogênica IL-31<sup>11,19</sup>.

Assim, uma vez ativados, os mastócitos desgranulam e liberam grânulos citoplasmáticos, que contêm histamina, proteases e outros mediadores da inflamação que ativam os nervos sensoriais da pele levando ao prurido, ou mesmo à sensação de queimação e ardor na pele. Além disso, a histamina age nos vasos sanguíneos, promovendo vasodilatação, que clinicamente se traduz por eritema e calor local, e induz o extravasamento do plasma, levando ao edema tecidual que dá origem às urticas e ao influxo de células do sistema imune como basófilos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T e outras células. Após a sua desgranulação, os mastócitos cutâneos produzem e secretam mediadores neoformados como as prostaglandinas, leucotrienos, fator de ativação plaquetária e diversas citocinas (IL3, IL4, IL5, IL13, TNF, MIP-1 $\alpha$ , GM-CSF, dentre outras). Todos esses mediadores, juntamente com as células imunes, irão contribuir para a resposta inflamatória induzida pela desgranulação, com conseqüente formação de novas urticas e/ou angioedema<sup>20</sup>.

### Quando restringir o uso de AINEs em pacientes com urticária aguda?

Urticária e angioedema são as principais manifestações clínicas associadas às reações de hipersensibilidade por drogas na América Latina, e os AINEs a classe mais frequentemente envolvida<sup>21</sup>. Dessa forma, sempre que estamos diante de um caso de urticária aguda, é muito importante avaliar se o paciente fez uso deste tipo de medicação nas 24 horas que antecederam o início dos sintomas<sup>2</sup>.

As reações de hipersensibilidade aos AINEs podem ocorrer por mecanismos IgE-mediados, embora sejam menos frequentes. Nestes casos, os sintomas aparecem rapidamente (em até 2 horas) após a exposição a um AINE específico, e não devem ser reproduzidos ao se utilizar uma droga de outro grupo químico. A dipirona, um derivado pirazólico, é a droga mais relacionada com reações que envolvam um mecanismo IgE-específico. Assim, indivíduos com hipersensibilidade seletiva à dipirona não devem

apresentar sintomas ao utilizar drogas de outros grupos químicos, como o ibuprofeno (derivado do ácido arilpropiónico) ou diclofenaco (derivado do ácido heteroarilacético)<sup>22,23</sup>.

Na maioria das vezes, no entanto, as reações ocorrem por mecanismos não-imunológicos e, portanto, inespecíficos, relacionados à inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Assim, quanto mais potente for a inibição da COX, maior o risco de reação, independente do grupo químico. As reações por este mecanismo podem ser um pouco mais tardias, ocorrendo em até 24 horas após o uso da medicação. Inibidores fracos da COX (paracetamol) ou seletivos/preferenciais da COX-2 (etoricoxibe e nimesulida, respectivamente), são geralmente tolerados pela maior parte destes pacientes<sup>22,23</sup>. A identificação do mecanismo envolvido na reação é de fundamental importância para a prevenção de episódios futuros, mas a investigação só deve ser feita após a resolução completa da urticária, uma vez que os anti-histamínicos e eventualmente os corticosteroides utilizados no tratamento interferem diretamente no resultado dos testes.

Os AINEs além de causarem episódios de urticária, podem exacerbar uma urticária em curso, provavelmente por este mesmo mecanismo de inibição da COX. Até 30% dos pacientes com UCE podem apresentar piora dos sintomas com o uso de algum inibidor forte da COX, mas dados relacionados à piora em quadros de urticária aguda são limitados<sup>2</sup>.

De maneira geral, pela dificuldade em se definir o mecanismo de uma reação de hipersensibilidade aos AINEs na vigência dos sintomas, e pela possibilidade de os mesmos atuarem como um fator de piora, recomenda-se que esta classe (especialmente os inibidores fortes da COX), sejam evitados durante o curso da urticária aguda. Em geral, o paracetamol na dose de 500 mg ou na dose equivalente para crianças, pode ser utilizado com segurança<sup>23,24</sup>.

### **Quando indicar dieta sem aditivo alimentar para o paciente com urticária aguda?**

As reações adversas aos aditivos alimentares como causa de urticária aguda, apesar de serem muito relatadas pelos pacientes ou familiares, são pouco frequentes. Estudos mostram que a prevalência estimada em adultos é de menos de 1%, enquanto nas crianças varia entre 1% a 2%. As manifestações clínicas destas reações variam entre os pacientes, podendo ocorrer quadros leves como rubor, rinorreia,

urticária/angioedema, até quadros mais graves e potencialmente fatais, como a anafilaxia<sup>25</sup>.

O diagnóstico é sempre desafiador para o especialista e deve ser suscitado na presença de história clínica fortemente sugestiva. Alguns dados clínicos são considerados importantes para a suspeita de reação a aditivos, dentre eles: reações adversas a vários alimentos não relacionados; reações adversas a um alimento preparado comercialmente, mas não em preparações caseiras; agravamento de uma doença pré-existente (por exemplo, dermatite atópica), sem explicação aparente<sup>25</sup>.

Aditivos alimentares podem ser sintéticos ou naturais. Os sintéticos possuem baixo peso molecular, e por isso, na maioria das vezes não causam reações IgE mediada. Contudo, alguns aditivos naturais podem conter moléculas com peso molecular suficiente para induzir uma resposta mediada por IgE, como o vermelho carmim<sup>25</sup>.

Como a maioria das reações aos aditivos alimentares não envolve mecanismo de hipersensibilidade tipo I, em poucos casos a dosagem da IgE específica poderá auxiliar na elucidação diagnóstica. Assim, indica-se excluir o alimento contendo o aditivo suspeito, para posteriormente realizar o teste de provocação oral duplo-cego controlado por placebo, considerado o padrão ouro no diagnóstico<sup>25</sup>.

Na impossibilidade de se realizar o teste de provocação duplo-cego, poderá ser considerado um teste de provocação aberto. Caso o teste de provocação oral indicado seja positivo, a dieta de exclusão do alimento contendo o aditivo responsável pela reação deverá ser indicada<sup>25</sup>.

### **Quando indicar dietas alimentares para o paciente com urticária aguda?**

A urticária é considerada uma das manifestações mais comuns de alergia alimentar e, em geral, estima-se que cerca de 1,3% das urticárias agudas são provocadas por alimentos<sup>26</sup>.

A abordagem terapêutica da urticária aguda envolve a correta identificação e eliminação das causas subjacentes, ou seja, evitar o fator desencadeante é fundamental para garantir o controle total dos sintomas, a segurança e a qualidade de vida do paciente. Para que um alimento seja retirado da dieta, é fundamental que se estabeleça um correto diagnóstico da relação entre a ingestão do alimento e o surgimento dos sintomas<sup>2</sup>.

Quando a urticária/angioedema surge em minutos ou até 2 horas após a ingestão do alimento desencadeante, há uma forte suspeita da correlação clínica. Estudos demonstraram que 100% dos pacientes alérgicos ao leite de vaca desenvolveram sintomas dentro de 60 minutos após a exposição, enquanto 79% dos alérgicos ao ovo os sintomas ocorrem dentro de 90 minutos, e em 95% dos alérgicos a amendoim/nozes os sintomas surgiram dentro de 20 minutos após a ingestão<sup>26</sup>.

As reações a alimentos podem envolver mecanismos imunológicos e não imunológicos, sendo o mecanismo IgE mediado o mais comum. Apesar da dosagem da IgE específica (*in vivo* ou *in vitro*) estabelecer a sensibilidade para alguns alimentos e auxiliar no diagnóstico, a única prova definitiva da natureza causal de um agente suspeito, tanto nas reações imunológicas quanto nas não imunológicas, é a remissão total dos sintomas após a eliminação do alimento suspeito e a recorrência dos sintomas após nova exposição, preferencialmente realizada por um teste duplo-cego controlado por placebo. Assim, uma vez comprovada esta relação, a exclusão do alimento deverá ser indicada<sup>2,26</sup>.

### Quais os principais agentes infecciosos relacionados às urticárias agudas?

Normalmente, os agentes infecciosos do trato respiratório superior são os mais descritos como desencadeantes de urticária aguda, mas infecções gastrointestinais e urinárias também foram sugeridas<sup>27,28</sup>.

Em crianças, infecções causadas pelo herpes vírus (especialmente citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpes vírus tipo 6 e herpes vírus simplex 1 e 2), podem alternar forma latente e reativação, e são as mais associadas à urticária aguda ou urticária aguda recorrente. Outros vírus também associados à urticária aguda incluem o adenovírus, rotavírus, parvovírus B19 e o vírus sincicial respiratório. Nos adultos são os vírus das hepatites (A, B e C) os mais frequentemente encontrados<sup>27</sup>.

A sazonalidade de várias infecções respiratórias agudas virais e urticária aguda coincidem, como o recente exemplo da infecção por COVID-19, em que a urticária aguda e a pirexia podem ser as primeiras manifestações da doença, reforçando a importância dessas infecções como uma causa potencial de urticária aguda<sup>3,27,28</sup>.

Infecções bacterianas por *Streptococcus* spp, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* também devem ser lembradas por induzir urticária aguda. Parasitas também foram descritos. Os fungos não foram observados como causa da urticária aguda<sup>6,29</sup>.

No entanto, o papel das infecções clinicamente silenciosas na urticária infantil é discutível. Essa questão requer estudos de caso-controle e acompanhamento da remissão da urticária em resposta à terapia direcionada à infecção. E a possibilidade de que uma combinação específica de vários gatilhos seja necessária para desencadear a urticária aguda pode ser uma explicação para o motivo pelo qual os sintomas podem nunca reaparecer<sup>27,28</sup>.

### Como diferenciar a UA de outras condições que cursam com lesões urticariformes e/ou angioedema?

Uma questão importante em relação aos pacientes com urticária é ter certeza de que a manifestação clínica é de fato urticária. Uma variedade de condições sistêmicas pode se manifestar com lesões cutâneas semelhantes à urticária, que podem ser transitórias ou persistentes e podem ser apenas uma parte de um processo inflamatório mais complexo envolvendo outros órgãos e sistemas, conforme listados na Tabela 2<sup>28</sup>.

Elementos da história clínica que devem ser elucidados incluem início e duração do quadro, localização e gravidade dos sintomas, presença de sintomas associados, uso de medicamentos, alergias e infecções recentes. O exame físico deve incluir sinais vitais, identificação e caracterização das lesões atuais e sua extensão completa, teste de dermatografismo e exame cardiopulmonar para ajudar a descartar anafilaxia e causas infecciosas<sup>7</sup>.

É fundamental descartar anafilaxia, pois o paciente precisa de tratamento e monitoramento cuidadoso imediatos. Urticária/angioedema associados a sinais e sintomas em outros sistemas que não a pele, como o pulmonar (sibilância, estridor), cardiovascular (hipotensão, taquicardia), gastrointestinal (dor abdominal, vômitos, diarreia) e sistema nervoso (tontura, perda de consciência), pode ocorrer em pacientes com anafilaxia<sup>2</sup>.

As síndromes urticariformes são extremamente heterogêneas e incluem reações de picadas de artrópodes, dermatite de contato, eritema multiforme,

**Tabela 2**

Principais condições que podem se manifestar com lesões urticariformes e/ou angioedema

Doenças	Características clínicas
Anafilaxia	Sibilância, estridor, hipotensão, taquicardia, dor abdominal, vômitos, tontura, perda de consciência
Reação a picadas de artrópodes	Lesões urticariformes de longa duração, presença de ponto central; história de exposição a insetos
Dermatite de contato (irritativa ou alérgica)	Margens indistintas, lesões papulares, persistentes, componente epidérmico presente
Ptíriase rosea	Lesões que duram semanas, mancha de arauto, padrão de árvore de natal, muitas vezes sem prurido
Eritema multiforme	Lesões que duram vários dias, pápulas em forma de íris, aparência de alvo, podem ter febre
Reações morbiliformes a medicamentos	Lesão maculopapular, associado ao uso de medicamentos
Reação semelhante a doença do soro	Lesões urticariformes > 24h, sintomas sistêmicos (febre, artralgia, mialgia, artrite, linfadenopatia, glomerulonefrite, miocardite e neurite); após 1-2 semanas da exposição ao antígeno (soro heterólogo ou certas infecções ou drogas)
Síndrome de Sweet	Placas urticariformes > 24h, sintomas sistêmicos (febre, artralgia, mal-estar, cefaleia e mialgia); leucocitose
Mastocitose cutânea	Lesões maculopapulares acastanhadas, espessamento difuso, bolhas. Hiperpigmentação residual. Sinal de Darier positivo (maioria dos casos)
Angioedema hereditário	Edema súbito, duração mais prolongada (36-72h), envolvimento frequente do trato gastrointestinal. Ausência de associação com urticária e má resposta aos anti-H1
Dermatite urticariforme	Lesões de longa duração, pruriginosas, aspecto eczematoso, distribuição bilateral e simétrica no tronco ou extremidades proximais. Acometimento maior em idosos
Pápulas urticariformes da gravidez	Lesão papular urticariforme fixa, com coalescência progressiva em placas, em abdome e extremidades proximais. Terceiro trimestre de gestação ou após parto
Síndromes autoinflamatórias	
- Síndromes periódicas associadas à criopirina	Erupção urticariforme desde o nascimento, persistente e migratória; sintomas sistêmicos (febre, artralgia, artrite, mal-estar e conjuntivite). FCAS: curto prazo, após a exposição ao frio; MWS: episódios prolongados e gatilhos desconhecidos; NOMID/CINCA: início precoce. Associação com supercrescimento ósseo, retardo mental, malformação do nervo óptico e meningite asséptica crônica
- Síndrome de Schnitzler	Pápulas recorrentes, assintomáticas e levemente pruriginosas, sintomas sistêmicos (febre recorrente, artralgia e mialgia); aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos e gamopatia IgM monoclonal
Síndrome hipereosinofílica (Síndrome de Gleich)	Episódios recorrentes de angioedema e eosinofilia, associado com aumento de IgM sérica
Urticária vasculite	Lesões urticariformes > 24h, púrpura residual, doloroso, pruriginoso em 40%, sintomas sistêmicos (febre, artralgia, artrite e mal-estar); linfadenopatia e envolvimento renal e hepático

Anti-H1 = anti-histamínicos, FACS = síndrome autoinflamatória familiar ao frio, IgM = imunoglobulina M, MWS = síndrome de Muckle-Wells, NOMID/CINCA = doença inflamatória multissistêmica de início neonatal.

eritema multiforme, reação semelhante à doença do soro, síndrome de Sweet, ptiírase rósea, mastocitose cutânea, angioedema mediado por bradicinina, incluindo o angioedema hereditário (AEH), dermatite urticariforme e pápulas urticariformes pruriginosas da gravidez ou erupção polimórfica da gravidez<sup>5,30</sup>.

A presença de sintomas como febre, astenia, artralgia, sinais neurológicos, respiratórios ou cardiovasculares, devem alertar os especialistas sobre a possibilidade de um quadro sistêmico, como síndromes autoinflamatórias (síndromes periódicas associadas à criopirina ou síndrome de Schnitzler), síndrome hipereosinofílica (síndrome de Gleich) e a vasculite urticariforme. Esta última, é provavelmente o diagnóstico diferencial mais importante da urticária<sup>2,5</sup>.

Diferenciar urticária e síndromes urticariformes representa um desafio diagnóstico. Por essa razão, uma avaliação clínica abrangente muitas vezes associada a uma correlação clínico-patológica completa é essencial para o diagnóstico, pois a presença de lesões urticariformes típicas associadas a não resposta aos anti-histamínicos ou a sintomas sistêmicos e a biópsia de pele pode ser útil para confirmar o diagnóstico ou sugerir uma alternativa terapêutica<sup>7</sup>.

### **Existem fatores preditivos de gravidade para a UA?**

São limitados os estudos sobre a existência de fatores indicativos de gravidade da urticária aguda, uma vez que já está bem estabelecido que as diretrizes atuais não recomendam a realização de testes diagnósticos ou extensa investigação etiológica em pacientes com urticária aguda, não havendo, até o momento, um consenso em relação aos fatores preditivos de gravidade para a urticária aguda<sup>2</sup>. Segundo publicação da *World Allergy Organization* (WAO), em adultos, a duração mais longa da urticária é um risco importante para pior prognóstico<sup>31</sup>.

Por outro lado, em um estudo retrospectivo envolvendo crianças (< 18 anos) com urticária aguda em um serviço de emergência, evidenciou que a idade (pré-escolares e adolescentes), etiologia da urticária (medicamentos e várias infecções), clínica coexistente (sintomas gastrointestinais, pirexia e angioedema) e ausência de história alérgica pessoal foram significativamente associadas à gravidade da doença, mas não a uma duração mais longa<sup>32</sup>. Em outra publicação, também envolvendo crianças (< 18 anos), os autores

relacionam a presença de angioedema (isolado ou associado a urticária) como um sinal precoce de anafilaxia, portanto uma possível apresentação grave<sup>28</sup>. Entretanto, tais publicações apresentam inúmeras limitações como classificação de gravidade, ausência de grupo controle, coleta de dados incompleta e pequeno grupo amostral, uma vez que a grande maioria dos casos não procura o pronto atendimento (por ser autolimitada, quadros leves), apenas quando há sinais e sintomas de gravidade<sup>28</sup>.

Recentemente, o fator de transcrição *FoxP3* foi proposto como preditor de gravidade da urticária aguda em crianças, no qual níveis séricos baixos de *FoxP3* estariam relacionados com o aumento da probabilidade de desenvolver um quadro mais grave de urticária aguda. No entanto, estudos mais robustos se fazem necessários<sup>33</sup>.

### **Quais são os exames subsidiários indicados na investigação da urticária aguda?**

A urticária aguda é autolimitada e, em geral, não requer qualquer medida diagnóstica de rotina na sua investigação. Na maioria das vezes, está associada a infecções virais (principalmente em crianças), mas pode ocorrer espontaneamente sem qualquer relação com algum desencadeante específico<sup>1,20</sup>.

Exceções ocorrem quando há suspeita de associação com alergia mediada por IgE, como a alguns tipos de alimentos e medicamentos, venenos de insetos e ao látex. Nestes casos, a realização de testes alérgicos cutâneos ou dosagem sérica de IgE específica devem ser considerados, com objetivo de elucidar o diagnóstico, e assim permitir que os pacientes evitem a reexposição ao alérgeno desencadeante da urticária. Testes de provocação podem ser necessários quando os testes para detecção da IgE específica são negativos, ou quando o mecanismo de hipersensibilidade não é mediado por IgE, como na hipersensibilidade não seletiva aos AINEs<sup>1,2,20</sup>.

### **Qual deve ser a abordagem terapêutica inicial da urticária aguda?**

O tratamento da urticária é um desafio, uma vez que requer a identificação das causas subjacentes, o que nem sempre é possível, mas representa a única chance de tratar o problema mais do que suprimir os sintomas. Inclui um conjunto de cuidados gerais

que consistem em remover ou evitar os fatores que induzem a urticária e/ou angioedema, exemplificados a seguir<sup>2</sup>:

- controle dos agentes etiológicos, por exemplo agentes físicos, mecânicos, psicogênicos e insetos;
- combate aos agentes infecciosos usando medicações específicas para o controle e tratamento das infecções;
- tratamento específico, com o devido acompanhamento do médico especialista, nos casos de urticária e angioedema associados a doenças sistêmicas como neoplasias, colagenoses, distúrbios endócrinos e outras;
- tratamento medicamentoso com anti-histamínicos (anti-H1) de segunda geração (medicamentos de eleição para o tratamento da urticária aguda).

Os anti-H1 de segunda geração (Tabela 3) são os medicamentos de escolha para tratar a urticária, pois são pouco lipossolúveis, e por isso não atravessam a barreira hematoencefálica, não ocasionando sonolência, impacto na aprendizagem/desempenho e nem os efeitos anticolinérgicos que acarretam boca e olhos secos, constipação, inibição da micção e possível provocação de glaucoma de ângulo estreito. Além disso, têm meia vida mais longa, permitindo sua administração a intervalos de 12 ou 24 horas<sup>2,8</sup>.

Os anti-histamínicos de primeira geração são os mais antigos e incluem: difenidramina, dexclorfeniramina, hidroxizina e outros. Esses agentes são lipofílicos e facilmente cruzam a barreira hematoencefálica, desse modo, eles se ligam a receptores H1 no sistema nervoso central, causando os efeitos colaterais sedativos que ocorrem em mais de 20% dos pacientes<sup>2,8</sup>. Existem poucos dados examinando o uso de anti-histamínicos H2 para casos agudos de urticária, e a maioria com resultados controversos, sendo reservados para casos mais graves com sintomas persistentes, mesmo com o uso de anti-H1<sup>2,8</sup>.

O objetivo principal do tratamento farmacológico da urticária aguda com ou sem angioedema é manter o paciente completamente livre de urticas ou do angioedema e aliviar o prurido com o mínimo de efeitos colaterais, visando o controle completo da urticária, considerando a qualidade de vida e segurança do paciente. Um percentual grande dos pacientes se beneficia e permanece sem sintomas com o uso de anti-H1 de segunda geração em doses habituais. Contudo, em alguns casos é necessário quadruplicar

a dose do anti-H1 de segunda geração para alcançar o efeito desejado e, deverá ser mantido por 4 a 6 semanas a fim de evitar recidivas da doença<sup>2,8</sup>.

A escolha de um determinado anti-histamínico deverá ser sempre individualizada, baseada nas necessidades de cada paciente e na experiência clínica do médico. Não são recomendados o uso de diferentes anti-H1 ao mesmo tempo.

Gestantes e lactantes: em geral, o uso de qualquer tratamento sistêmico deve ser evitado em mulheres grávidas, especialmente no primeiro trimestre. Contudo, podem ser tratadas inicialmente com loratadina 10 mg/dia ou cetirizina 10 mg/dia, além da desloratadina, levocetirizina e bilastina. Anti-H1 de primeira geração, como dexclorfeniramina, também podem ser utilizados com segurança na gravidez. Mulheres que amamentam podem ser tratadas com cetirizina ou loratadina 10 mg/dia, uma vez que são pouco excretadas no leite materno, não causando sedação em crianças<sup>2</sup>.

### **A urticária aguda deve ser tratada com medicamentos por via oral ou injetável?**

Os medicamentos de primeira linha para tratamento da urticária aguda são os anti-H1 de segunda geração, que estão disponíveis apenas para administração oral. Os anti-histamínicos para uso injetável são de primeira geração, como a difenidramina e a prometazina, que devem ser evitados devido aos efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, a urticária aguda deve ser tratada preferencialmente com medicamentos por via oral<sup>34</sup>.

### **Quando utilizar corticosteroides no tratamento da urticária aguda?**

O tratamento com corticosteroides por um período curto (7 dias ou menos) pode ser considerado quando os sintomas da urticária aguda são graves, com angioedema proeminente ou se o quadro persistir por mais tempo e não for resolvido apesar do uso dos anti-H1 de segunda geração<sup>2</sup>. Em adultos, a dose habitual da prednisona é de 30 a 60 mg por dia; em crianças, utiliza-se preferencialmente a prednisolona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia<sup>2</sup>.

A terapia anti-histamínica deve ser continuada durante e após o curso de corticosteroides, pois alguns pacientes experimentam uma exacerbação da urticária à medida que o corticoide vai sendo reduzido ou



descontinuado. Se os sintomas não recorrem ao longo dos dias após a interrupção do corticoide, os anti-H1 também podem ser descontinuados. Cursos repetidos de corticosteroides devem ser evitados, pois os riscos de efeitos adversos superam o benefício para a maioria dos pacientes<sup>2</sup>. Efeitos colaterais associados ao uso dos corticosteroides como supressão adrenal, efeitos sobre o crescimento e mineralização óssea, são improváveis com seu uso por período menor que duas semanas, entretanto, os pacientes devem estar cientes sobre possíveis mudanças no humor, distúrbios gástricos e ganho de peso transitório<sup>8</sup>.

Conclui-se que a adição de um corticoide à terapia anti-histamínica para tratamento da urticária aguda não deve ser realizada de forma rotineira. Todavia, um ciclo curto via oral pode ser útil para reduzir a

duração e atividade da doença nas formas graves e com angioedema proeminente<sup>8</sup>.

### Quando utilizar adrenalina no tratamento da urticária aguda?

O uso da adrenalina está indicado apenas nos casos em que a urticária for uma manifestação de um quadro anafilático. Segundo a WAO, anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade grave, sistêmica, generalizada, e potencialmente fatal associada a sinais e sintomas em outros órgãos além da pele, como o trato pulmonar (dispneia, sibilos e tosse), sistema gastrointestinal (vômitos e ou diarreia), sistema nervoso central (tontura e perda de consciência) ou cardíaco (mudanças na pressão arterial, frequência cardíaca ou choque)<sup>8,30</sup>.

**Tabela 3**

Anti-histamínicos de segunda geração

Nome	Posologia	Via
Cetirizina	Adultos e crianças > 12 anos = 10 mg/dia Crianças > 6 anos = 5 mg a 10 mg/dia Crianças de 2 a 5 anos = 5 mg/dia Crianças de 6 meses a 2 anos = 2,5 mg/dia	Oral
Levocetirizina	Adultos e crianças > 12 anos = 5 mg/dia Crianças 6 a 11 anos = 2,5 mg/dia	Oral
Loratadina	Adultos e crianças > 6 anos = 10 mg/dia Crianças de 2 a 5 anos = 5 mg/dia	Oral
Desloratadina	Adultos e crianças > 12 anos = 5 mg/dia Crianças de 6 a 11 anos = 2,5 mg/dia Crianças de 1 a 5 anos = 1,25 mg/dia Crianças de 6 meses a 1 ano = 1 mg/dia	Oral
Fexofenadina	Adultos e crianças > 12 anos = 180 mg/dia Crianças 2 a 11 anos = 30 mg 2x/dia Crianças de 6 meses a 2 anos = 15 mg 2x/dia	Oral
Ebastina	Adultos e crianças > 12 anos = 10 mg/dia	Oral
Bilastina	Adultos e crianças > 12 anos = 20 mg/dia Crianças 6 a 11 anos (peso corpóreo > 20 kg) = 10 mg/dia	Oral
Rupatadina	Adultos e crianças > 12 anos = 10 mg/dia	Oral

A adrenalina é a droga de escolha diante de um diagnóstico de anafilaxia e deve ser aplicada via intramuscular, preferencialmente no músculo vasto lateral da coxa em dose de 0,01 mg/kg (dose máxima de 0,3 mg em crianças e de 0,5 mg em adultos) na concentração de 1:1.000 (1 mg/mL). Pode ser repetida a cada 5-15 minutos<sup>8,26</sup>.

Em suma, diante de um quadro de urticária e/ou angioedema em um paciente que possui acometimento de outros órgãos além da pele, a adrenalina é o medicamento de primeira escolha<sup>8</sup>.

### Existem fatores preditivos para evolução para uma forma crônica de urticária?

A história natural de progressão da urticária aguda para urticária crônica ainda é pouco conhecida. Comert e cols. observaram que em 281 adultos com urticária aguda a duração dos episódios foi mais curta quando o desencadeante suspeito era um alimento ou infecção. Da mesma forma, pacientes com história de rinite, alergia alimentar e testes cutâneos positivos para pólenes ou cão, também apresentaram episódios mais curtos de urticária aguda. Por outro lado, pacientes asmáticos apresentaram episódios mais prolongados. No entanto, a duração dos episódios não foi diretamente relacionada à evolução para quadros crônicos. Ainda neste estudo, 953 pacientes com urticária crônica também foram avaliados, e observou-se que hipersensibilidade aos AINEs e alergia alimentar eram fatores independentes associados à urticária crônica. Assim, os autores sugerem que história de hipersensibilidade aos AINEs e alergia alimentar devem ser observados com cuidado em pacientes com urticária aguda, uma vez que sua presença pode predizer uma evolução para a forma crônica<sup>35</sup>.

Na busca de biomarcadores laboratoriais preditivos de evolução para urticária crônica, 114 pacientes com urticária aguda (dos quais 36% evoluíram para a forma crônica) foram avaliados laboratorialmente e com o teste do soro autólogo (TSA) na primeira visita, e depois nas semanas 7, 12, 24 e 48, e comparados com controles saudáveis. Observou-se que o TSA positivo na primeira visita foi significativamente determinante para o diagnóstico de UCE na semana 7. Além disso, a positividade do TSA foi associada a basopenia e presença de anticorpos antitireoperoxidase. Assim, os autores concluem que estes três fatores foram associados à progressão da urticária aguda para crônica<sup>36</sup>.

Em um estudo com pacientes pré-escolares, observou-se que apenas 7% daqueles com urticária aguda evoluem com sintomas por mais do que 6 semanas. Os fatores preditivos de cronicidade foram: urticária de etiologia desconhecida, sorologia negativa para herpes vírus e ausência de dermatite atópica<sup>37</sup>.

De maneira geral, ainda não existem fatores preditivos bem definidos para a evolução para urticária crônica. Novos estudos multicêntricos e envolvendo amostras maiores são necessários para se definir com mais precisão quais são estes fatores, em cada população específica.

### Conclusão

A urticária aguda é uma condição bastante comum na prática médica, especialmente do alergista, dermatologista e generalista. O diagnóstico é sempre desafiador, principalmente nos casos em que não há relação direta com um desencadeante específico, como alimentos, medicamentos ou infecções virais. Investigações extensas não são recomendadas e os exames devem ser direcionados apenas aos agentes suspeitos.

Por outro lado, o tratamento é simples e, na maior parte das vezes, eficaz, baseado no uso de anti-histamínicos de segunda geração. Casos mais graves, especialmente aqueles que se manifestam com angioedema, podem ser tratados com corticosteroides associados aos anti-histamínicos. A adrenalina deve ser restrita aos casos de urticária aguda associada ao acometimento de outros órgãos ou sistemas (anafilaxia).

O conhecimento das diretrizes atuais, assim como das principais questões práticas pertinentes ao tema, é fundamental para uma prática médica de excelência, visando sempre as melhores soluções para o paciente.

### Conflito de interesses

Regis Albuquerque Campos: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para a Novartis®. Eli Mansour: *speaker*, apoio para eventos e assessoria científica para Novartis®, CSL Behring®, Takeda® e Sanofi®. Solange Oliveira Rodrigues Valle: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para a Novartis®. Luis Felipe Chiaverini Ensina: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para a Novartis® e Sanofi®;

*advisory board e speaker* para a Abbvie®; *speaker* para a Mantercorp®. Carolina Tavares de Alcântara, Daniela Farah Teixeira Raeder, Fernanda Lugao Campinhos, Larissa Silva Brandão, Alfeu Tavares França, Rozana de Fátima Gonçalves, Janaina Michelle Lima Melo, Gabriela Andrade Coelho Dias, Leila Vieira Borges Trancoso Neves e Rosana Câmara Agondi informam não possuir conflitos de interesse neste artigo.

## Referências

1. Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, Agondi R, Criado P, Bedrikow RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(4):382-92.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66. doi: 10.1111/all.15090.
3. Minasi D, Manti S, Chiera F, Licari A, Marseglia GL. Acute urticaria in the infant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl. 26):49-51.
4. Losappio L, Heffler E, Bussolino C, Cannito CD, Carpentiere R, Raie A, et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):147-50.
5. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62 (4): 557-70.
6. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500-8.
7. Netti E, Foti C, Ambrifi M, Baiardini I, Bianchi L, Borghi A, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy.* 2020;6;18:8.
8. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1270-7.
9. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev.* 2018;282(1):232-47.
10. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, Gibbs BF, Maurer M. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39(2):151-62.
11. Huston DP, Sabato V. Decoding the Enigma of Urticaria and Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):181-2.
12. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015;519:237-41.
13. Ali H. Mas-related G protein coupled receptor-X2: a potential new target for modulating mast cell-mediated allergic and inflammatory diseases. *J Immunobiol.* 2016;1:115.
14. Azimi E, Reddy VB, Seadi Pereira PJ, Talbot S, Woolf CJ, Lerner EA. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:447-53.
15. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018;11:121-42.
16. Migeotte I, Communi D, Parmentier M. Formyl peptide receptors: a promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17:501-19.
17. Davis MDP, Van Der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162-70.
18. Sandig H, Bulfone-Paus S. TRL signaling in mast cells: common and unique features. *Front Immunol.* 2012;3:1-29.
19. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol.* 2010;184:3526-34.
20. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:117-33. doi: 10.1007/164\_2021\_506.
21. Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómes M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282-9.
22. Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *The Medical clinics of North America.* 2010;94(4):853-64.
23. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug – related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):245-51.
24. Cunha FS, Mambriz APM, Araujo CA, Lacerda AE, Ensina LF, et al. Tolerância ao paracetamol em crianças com hipersensibilidade não seletiva aos anti-inflamatórios não esteroidais. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(2):163-7.
25. Andreozzi L, Giannetti A, Cipriani F, Caffarelli C, Mastroianni C, Ricci G. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth? *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):80-90.
26. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):283-92.
27. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):18-22.
28. Techasatian L, Phungoen P, Chaiyariit J, Uppala R. Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):92.
29. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):295-302.
30. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(11):717-24.
31. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansoategui JJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al.; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-47.
32. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, et al. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1043-51.
33. Maltsev SV, Szyakina LP, Lebedenko AA. The role of transcription factor FoxP3 as a predictor of acute and chronic urticaria in children. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(3):50-4.
34. Abella BS, Berger WE, Blaiss MS, Stiell IG, Herres JP, Moellman JJ, et al. Intravenous Cetirizine Versus Intravenous Diphenhydramine for the Treatment of Acute Urticaria: A Phase III Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ann Emerg Med.* 2020;76(4):489-500.
35. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopath.* 2013;41(4):239-45.
36. Magen E, Zueva E, Mishal J, Schlesinger M. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(5):394-9.
37. Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, Sahiner UM, Teksam O, Sekerel BE. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopath.* 2019;47(5):484-90.

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

Correspondência:  
Carolina Tavares de Alcântara  
E-mail: carolina.alergia@gmail.com