



## ARTIGO DE REVISÃO

### Urticária ao frio e o seu risco de anafilaxia

*Cold urticaria and your risk of anaphylaxis*

Paulo Eduardo Silva Belluco<sup>1,2,\*</sup> , Bárbara Garcia Sifuentes<sup>2</sup> , Maurício Domingues Ferreira<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade IPEMED de Ciências Médicas - AFYA Educacional. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Submetido em 27 de novembro de 2020, aceito em 7 de abril de 2021, publicado em 21 de junho de 2021

#### PALAVRAS-CHAVE

Adrenalina  
Anafilaxia  
Urticária ao frio

#### RESUMO

A urticária ao frio (UF) é caracterizada pelo aparecimento de pápulas ou angioedema após exposição ao frio, podendo se apresentar com sintomas leves a graves e levar inclusive à anafilaxia. O risco de reações sistêmicas é alto. O clima frio é um dos gatilhos mais comuns para o início dos sintomas, com variáveis que incluem umidade e sensação térmica. A UF é dividida em forma adquirida ou familiar. O diagnóstico é feito em pacientes com história clínica sugestiva e deve ser verificado com teste de estimulação. O principal aspecto do tratamento é evitar estímulos frios. A prescrição de adrenalina auto injetável para grupos que estão em alto risco de reações sistêmicas é o ideal. Os profissionais de saúde devem estar cientes da urticária ao frio para reconhecer o risco de anafilaxia nesses pacientes.

#### KEYWORDS

Anaphylaxis  
Cold urticaria  
Epinephrine

#### ABSTRACT

Cold urticaria (CU) is characterized by the appearance of papules or angioedema after exposure to cold. It may present with mild to severe symptoms and may even lead to anaphylaxis. The risk of systemic reactions is high. We aim to remember this important pathology and show its strong relationship with anaphylaxis. Cold weather is one of the most common triggers for the onset of symptoms, with variables including humidity and thermal sensation. It is divided into acquired or familiar forms. The diagnosis is made in patients with a suggestive medical history and should be checked with a stimulation test. The central aspect of treatment is to avoid cold stimuli. The prescription of epinephrine autoinjector for groups that are at high risk of systemic reactions is ideal. In conclusion, we warn that health professionals should be aware of CU to recognize the risk of anaphylaxis in these patients.

\*Autor de correspondência:

End.: SQS 310 Bloco I Apto. 601. Bairro: Asa Sul. Brasília, DF, Brasil | CEP: 70.363-090.

Fone: (61) 99976-9491

E-mail: [belluco@outlook.com](mailto:belluco@outlook.com) (Belluco PES)

Este estudo foi realizado no Curso de Pós-graduação em Alergologia da Faculdade de Ciências Médicas IPEMED - AFYA Educacional.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i2.1081>

Como citar este artigo: Belluco PES, Sifuentes BC, Ferreira MD. Cold urticaria and your risk of anaphylaxis. Rev Cienc Saude. 2021;11(2):18-23. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i2.1081>

2236-3785/© 2021 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA ([https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt\\_BR](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR))



## INTRODUÇÃO

A urticária induzida pelo frio (UF) é caracterizada pelo aparecimento de pápulas (urticas)<sup>1</sup> ou angioedema<sup>2</sup> após exposição ao frio. Ela é um subtipo de urticária física, incomum, que pode se apresentar com sintomas leves como uma reação localizada, até reações graves, podendo levar inclusive à anafilaxia<sup>3</sup>.

Desse modo, pacientes com UF podem também estar em risco de reações sistêmicas (por exemplo, dificuldade respiratória, como dispneia ou sibilância, ou vertigem com hipotensão, sensação de desmaio, desorientação ou choque), especialmente quando grandes áreas do corpo são expostas a atividades aquáticas. Alguns estudos sugerem que o índice de reações sistêmicas é significativo<sup>4</sup>. Numa série retrospectiva de casos 36,7% das crianças com UF tiveram uma história de sintomas sistêmicos<sup>4,5</sup>. Em um estudo prospectivo 25,8% dos indivíduos com UF que tinham mais de 30 anos de idade experimentaram reações sistêmicas graves<sup>4,6</sup>, e estudos adicionais relataram esse risco em 40 a 41% dos pacientes sensíveis ao frio<sup>4,7,8</sup>. De modo geral, o índice de reações sistêmicas é alto para essa população<sup>4</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A patogênese da UF ainda não é totalmente compreendida, mas acredita-se que os sintomas resultam da ativação de mastócitos, sua degranulação, e subsequente liberação de histamina e outros mediadores pró-inflamatórios. Isso resulta em prurido, queimação e eritema pela ativação da inervação cutânea e vasodilatação com extravasamento de plasma gerando pápulas e angioedema. As urticais induzidas fisicamente, como no caso da UF, não tem resposta de fase tardia após o início do quadro urticariano e, portanto, suas lesões não costumam durar mais do que 2 h, enquanto lesões individuais em pacientes com urticária crônica espontânea duram de 4 a 36 h<sup>9</sup>. Em alguns pacientes, a imunoglobulina E mostrou ser um fator relevante na ativação mastocitária<sup>10</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A UF se manifesta clinicamente pelo desenvolvimento de urticais (pápulas eritematosas edemaciadas) e/ou angioedema após a pele ser exposta ao ar frio, líquidos ou objetos gelados. Essas lesões tipicamente se desenvolvem minutos após o contato com estímulo frio e são usualmente limitadas a área exposta. Porém, contato com frio extenso pode resultar em sintomas de urticária generalizada e/ou reações sistêmicas, incluindo cefaleia, dispneia, hipotensão e perda da consciência, mais frequentemente encontrado durante exposição aquática. O clima frio é um dos gatilhos mais comuns para o início dos sintomas, com variáveis que incluem temperatura, umidade, e sensação térmica<sup>11</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A UF é a segunda forma mais comum de urticária física. A incidência anual é estimada em 0,05% na população em geral. É mais comum em adultos jovens e há leve predominância no sexo feminino<sup>11</sup>. Além disso, dentro das urticárias físicas, sua frequência varia de 5,2 a 33,8% dependendo do estudo e da região geográfica (incidências maiores são relatadas em regiões com menores temperaturas)<sup>6</sup>. Estudos sugerem que os pacientes com UF são mais propensos a ter outros tipos de urticárias físicas<sup>7</sup>. Uma revisão de prontuários identificou que 30% tiveram outro tipo de urticária concomitante, 19% dermografismo e 7% urticária colinérgica<sup>7</sup>. Em outros estudos, é descrito 32%<sup>12</sup> e 37%<sup>13</sup> dos pacientes com essa associação. Esses pacientes frequentemente se apresentam com uma história de asma (46,7%), rinite alérgica (50%) e/ou história familiar de doença atópica (89,3%)<sup>3</sup>.

Uma revisão de prontuários de menores de 18 anos com diagnóstico de UF mostrou que 18,6% apresentaram anafilaxia, sendo a natação responsável por 77,6% dessas reações, seguida de outras causas como a ingestão de alimentos ou bebidas frias, ou exposição ao ar frio. A média de idade ao diagnóstico foi aos 8,9 anos, com picos de incidência aos 4 e 15 anos. No geral, crianças do sexo masculino e feminino foram diagnosticadas com igual frequência e a porcentagem de anafilaxia foi maior em meninas (58,4%). O resultado positivo do teste de estímulo foi significativamente associado ao aumento do risco de anafilaxia. É importante ressaltar que 12% dos pacientes com resultado do teste negativo também sofreram anafilaxia. Outros fatores documentados foram a história familiar de atopia em 73,3% e relatos de UF na família em 5,8%. A associação com outras urticárias também foi vista na faixa etária pediátrica, o que não foi associado a um aumento dos episódios de reações graves<sup>14</sup>. Os resultados desta revisão corroboram com o de outro estudo<sup>6</sup> que sugere que os pacientes que apresentaram reações sistêmicas graves apresentam uma menor probabilidade de resolução da doença, e esta taxa de resolução é ainda menor em crianças<sup>14</sup>.

A exposição ao frio como etiologia para anafilaxia em outras situações, como a perioperatória, deve ser considerada. Essa condição é provavelmente subdiagnosticada diante do grande número de diagnósticos diferenciais com características clínicas semelhantes, como alergia aos antibióticos e bloqueadores neuromusculares. Em um recente relato de caso, foi observada anafilaxia intraoperatória grave com hipotensão e dessaturação, associada à urticária difusa e angioedema dos lábios, com estabilização após o uso de adrenalina. O relato prévio de atopia e urticária com a necessidade do uso de anti-histamínico profilático na exposição a temperaturas frias concluíram o diagnóstico, além da exclusão de outros agentes como causa da reação grave após os testes alérgicos<sup>15</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

A UF é dividida em formas adquirida ou familiar. A forma adquirida pode ser primária ou secundária<sup>16</sup>. A

UF adquirida primária, a apresentação mais comum, é produzida por um estímulo frio sem uma etiologia de base associada<sup>3</sup>.

Na forma secundária, há evidência de uma causa ou doença subjacente associada à indução da urticária após um estímulo frio<sup>2</sup>. Tem sido relatada a associação com infecções virais como hepatite, mononucleose, borreliose e HIV, assim como *Helicobacter pylori*, toxoplasmose e outras infecções parasitárias. As infecções do trato respiratório alto, dentária e do trato urogenital podem estar presentes, o que explicaria a boa resposta destes pacientes ocasionalmente a antibioticoterapia<sup>17</sup>. Outras condições que se comportam como gatilhos iniciais são medicamentos<sup>3</sup> e presença de crioproteínas séricas (crioglobulinas, crioaglutininas e crio-fibrinogênio)<sup>16</sup>. A causa mais comum de UF secundária é a crioglobulinemia<sup>3</sup>. Essa entidade é uma síndrome clínica que resulta da inflamação sistêmica causada por imunocomplexos contendo crioglobulinas. Pacientes com essa desordem se apresentam menos com urticária e mais com sinais e sintomas de vasculite cutânea (púrpura) ou sistêmica, doença renal ou outras manifestações orgânicas<sup>18</sup>.

Além dessas formas de UF já citadas, existem as hereditárias, ou forma familiar, um grupo raro de doenças autoimunes denominadas CAPS (Síndrome Periódica Associada à Criopirina) que levam à degranulação de mastócitos e urticária. Os três distúrbios que constituem esse grupo são a síndrome autoinflamatória familiar ao frio (ou urticária) (FCAS/FCU), síndrome de Muckle-Well e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (também conhecida como síndrome neurológica, cutânea, articular infantil crônica). Esses três distúrbios representam uma sequência de gravidade da doença, com a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal representando a forma mais grave, a síndrome de Muckle-Well uma forma intermediária, e FCAS/FCU o fenótipo mais leve do grupo, com melhor prognóstico. Esses distúrbios são mutações no gene da criopirina herdado de um gene autossômico dominante. A maioria desses pacientes apresentará febre e urticária e/ou angioedema como resposta a estímulos frios<sup>3</sup>.

A UF é ainda dividida em forma típica e atípica. A mais conhecida é a forma típica, caracterizada pelo aparecimento de pápulas em áreas estimuladas pelo frio e confirmadas por uma resposta positiva ao teste específico de estimulação. Na forma atípica, por outro lado, os sintomas aparecem mesmo em áreas não diretamente expostas ao frio e o teste de estímulo específico é negativo. Em ambas as formas, hipotensão devido à exposição generalizada ao frio é descrita<sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é tipicamente feito em pacientes com história clínica de urticária ou angioedema após exposição ao frio e deve ser adequadamente verificado com o teste de estimulação específico como o teste do cubo de gelo ou com medições no TempTest<sup>®2</sup>. A história deve extrair informações sobre a exposição, o tipo de lesões cutâneas e sintomas associados (febre, dor nas articulações, vômitos, diarreia, dor abdominal)<sup>3</sup>.

O teste do cubo de gelo, considerado teste padrão, consiste na aplicação de um cubo de gelo envolvido em saco plástico sobre a região volar do antebraço por 5 min. Um resultado positivo é definido pela formação de pápula dentro de 10 min após o cubo de gelo ser removido<sup>3</sup>. O uso do saco plástico evita o contato direto da pele com a água, descartando a possibilidade de urticária aquagênica<sup>11</sup>. Esse teste demonstrou ter sensibilidade de 83% e especificidade de 100%<sup>3</sup>.

O uso do dispositivo de provocação TempTest<sup>®</sup>, que fornece um gradiente de temperatura contínua ao longo de seu comprimento (de 4°C a 44°C) permite testes reproduzíveis e padronizados de provocação ao frio. Deve ser realizado por 5 min. Em alguns pacientes, tempos de provocação mais curtos ou mais longos podem ser apropriados, por exemplo, 30 s (em pacientes que são muito sensíveis e/ou com risco de reações graves) ou até 20 min (em pacientes com história positiva, mas sem pápulas após o teste padrão)<sup>11</sup>. A sensibilidade desse teste é 93% e especificidade de 100%<sup>3</sup>.

Nos pacientes com uma reação positiva ao teste de estímulo é necessário realizar o teste de limiar para determinar o limite do tempo de estimulação ou limite de temperatura. O limiar do tempo de estimulação é a menor duração de exposição ao frio suficiente para induzir uma reação positiva variando o tempo de aplicação necessária para uma resposta cutânea do tipo pápula e hiperemia. Pode ser realizado com o cubo de gelo ou TempTest<sup>®</sup>. Os limiares de tempo de estimulação do cubo de gelo menor ou igual a 3 min estão associados a atividade mais elevada da doença. O limiar de temperatura, ou seja, a temperatura mais alta suficiente para induzir um teste positivo, deve ser determinada sempre que o TempTest<sup>®</sup> estiver disponível. Definir os limiares de temperatura pode ajudar os pacientes a evitar situações de risco. Essas medidas são úteis para avaliar a gravidade e atividade da doença, bem como a eficácia da terapia<sup>11</sup>.

Outros métodos de testes alternativos podem ser necessários em pacientes com teste do cubo de gelo negativo, por exemplo, a imersão de um braço em água fria a 5°C–10°C por 10 min. A resposta do teste deve ser avaliada 10 min após o teste de provocação e é considerada positiva se mostrar uma pápula ou hiperemia no local, na maioria dos casos, acompanhada de prurido e/ou sensação de queimação<sup>11</sup>.

Testes de laboratório devem ser considerados para descartar os diagnósticos diferenciais como crioglobulinas séricas e/ou aglutininas frias, proteína C reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, amiloide A, biópsia e teste genético. Outros exames podem ser acrescentados guiados pela história e quadro clínico<sup>3</sup>.

## TRATAMENTO

O principal aspecto do tratamento é evitar. Pacientes devem evitar estímulos frios, sejam alimentos resfriados, líquidos gelados, ar em baixas temperaturas ou nadar em locais com água fria. Se o estímulo é o ar gelado, os pacientes devem ser instruídos a se agasalhar apropriadamente e manter a temperatura corporal mais aquecida. Para os que tiveram reações anafiláticas e em

que seja importante participar de algumas atividades, como natação, é fundamental ter pronto acesso à adrenalina auto injetável<sup>3</sup>. Em situações específicas, como a intraoperatória, evitar a exposição ao frio durante procedimentos cirúrgicos é recomendado com sucesso no manejo desses pacientes. Atenção à temperatura do ambiente, o uso de cobertores de aquecimento, corticoides e anti-histamínicos no pré-operatório, dentre outros medicamentos, também previne o quadro<sup>14</sup>.

O tratamento sintomático de primeira linha é o uso de anti-histamínico H1 não sedativo<sup>11</sup>, conhecido como anti-histamínico de 2ª geração, como a cetirizina<sup>3,19,20,21</sup>, loratadina<sup>3,20</sup>, desloratadina<sup>3,19,22,23</sup>, bilastina<sup>19,24</sup> e rupatadina<sup>19,25,26</sup>. Uma revisão atual analisou a eficácia dos anti-histamínicos em estudos anteriores. Os benefícios do tratamento foram relatados por todos os estudos em relação à taxa de respondedores, melhora clínica e melhora dos testes de estímulo específico. A bilastina, desloratadina e rupatadina levaram a uma resposta completa e redução significativa do prurido e reação ao teste de estímulo, com doses maiores a eficácia teve um aumento significativo comparado à dose padrão<sup>19</sup>.

Em muitos pacientes uma dose padrão desses medicamentos não providencia proteção completa, mesmo quando usado diariamente. Sendo assim, altas doses de anti-histamínicos anti-H1, até a dose quadruplicada, são mais efetivas na UF e devem ser tentadas nos pacientes que não respondem a dose inicial<sup>11</sup>.

Artigos de revisão nacionais ainda indicam a conduta do uso de anti-histamínicos clássicos, tais como a hidroxizine e a ciproheptadina<sup>15</sup>. A ciproheptadina e até mesmo o cetotifeno foram comumente usados no passado para tratamento de UF<sup>27</sup>. No entanto, essas drogas não se acredita serem superiores às mais modernas para o tratamento da UF e têm efeitos adversos comuns aos demais de primeira geração (por exemplo, sedação e efeitos anticolinérgicos)<sup>15</sup>.

Para casos refratários, anti-histamínico H2 (por exemplo, ranitidina) pode ser combinado com anti-H1 para um efeito sinérgico<sup>3,28</sup>. Esses são bloqueadores reversíveis e competitivos da histamina nos receptores H2 que bloqueiam a vasodilatação, possivelmente levando à menor formação de edema na urticária. A combinação de antagonistas H1 e H2 pode ser útil levando ao controle do prurido e hiperemia.

Os efeitos do tratamento com antibióticos<sup>11</sup>, como a doxiciclina<sup>29</sup>, pode ser benéfico para pacientes com UF até mesmo com remissão completa dos sintomas, como demonstram relatos de casos<sup>30-34</sup>. Uma análise retrospectiva com uso de doxiciclina 200 mg/dia por 7 a 28 dias mostrou uma resposta completa em 19% dos pacientes e remissão parcial em 15% após a terapia. A avaliação da resposta antes e depois da antibioticoterapia foi conduzida após a descontinuação de anti-histamínicos por no mínimo 48 h. Essa resposta não foi associada à duração ou gravidade da doença, idade dos pacientes ou tempo de tratamento<sup>29</sup>. Outros antibióticos relatados com alívio dos sintomas e indução da remissão completa em alguns pacientes após o tratamento foram a penicilina por 2–4 semanas e as tetraciclina por 2 semanas<sup>33,34</sup>. Os efeitos dessa classe

podem ser explicados pelo seu papel nas infecções bacterianas subclínicas crônicas subjacentes que causam e mantém a UF. Outro fator que justifica esse benefício é a sua imunorregulação com impacto na produção de citocinas. Tetraciclina e, particularmente, a doxiciclina suprime o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas IL-1 $\beta$  e IL-6 envolvidos em doenças inflamatórias da pele. Além de inibir a degranulação mediada por IgE e a produção de mastócitos e permeabilidade vascular induzida pela histamina<sup>29</sup>.

Das terapias secundárias, a excelente resposta ao tratamento com omalizumabe<sup>11</sup> relatada, indica que a anti-IgE é um tratamento seguro e eficaz para urticárias físicas recalcitrantes. Na UF é indicado em pacientes com sintomas refratários às altas doses de anti-histamínicos. Em um ensaio multicêntrico, duas doses foram analisadas quanto à eficácia e segurança. Com doses seguras de 150 mg e 300 mg a cada 4 semanas o resultado ao final do tratamento foram taxas consideráveis de respondedores completos e parciais em ambas as doses e uma redução geral pronunciada na atividade da doença. As doses de manutenção podem ser administradas a cada 6 a 12 semanas. O omalizumabe é comprovadamente eficaz em reduzir a atividade da doença e a reação ao teste de estímulo específico. A gravidade da doença não é um preditor da resposta ao tratamento. Ele induz uma resposta positiva de longa duração e é bem tolerado<sup>10</sup>.

A dessensibilização ao frio, que é a exposição repetida a condições progressivamente mais frias por um longo período de tempo, também reduz os sintomas dos pacientes<sup>11,12</sup>. No entanto, esse tratamento pode induzir anafilaxia durante indução e deveria, portanto, somente ser realizada sob supervisão médica especializada, e a manutenção da tolerância requer banhos frios diários. Desse modo, a adesão ao procedimento terapêutico no âmbito domiciliar é baixa<sup>11</sup>.

Outras medicações como a ciclosporina<sup>35</sup>, anakinra (anti-IL1)<sup>36</sup>, etanercept (inibidor de TNF)<sup>37</sup> e reslizumab (anti-IL5)<sup>38</sup> mostraram respostas benéficas em casos selecionados<sup>11</sup>.

A prescrição de adrenalina auto injetável para grupos que estão em alto risco de reações sistêmicas deveria ser o ideal, se tais puderem ser identificados. Na atualização das recomendações de diagnóstico e tratamento da urticária aguda e crônica, foi sugerido para aqueles que têm UF “prescrever adrenalina injetável para pacientes que se julga estar em alto risco de reações sistêmicas”<sup>39</sup>. Indivíduos em alto risco são descritos como aqueles com teste de provocação com resultado positivo com menos de 3 min e naqueles com sintomas laringeos induzidos por exposição a alimentos ou bebidas frias<sup>4</sup>. Obviamente a principal indicação seria para os que já experimentaram anafilaxia prévia devido a esse motivo.

Apesar de ser uma condição rara, a maioria dos pacientes portadores desse quadro, tendem a ter uma doença de longa duração em média de 4,8 a 7,9 anos<sup>3</sup>, segundo estudos recentes, que apontam ainda que quase metade dos pacientes consegue a remissão completa em 5 anos<sup>3,12</sup>. Essa remissão é definida como a ausência de sintomas, apesar da exposição ao frio, e a descontinuação de qualquer tratamento de urticária por pelo menos 6 meses associado ao resultado negativo do



teste de provocação<sup>12</sup>.

## CONCLUSÃO

A UF é uma doença complexa com muitas variáveis e os profissionais devem estar cientes dos

diferentes quadros para reconhecer o risco de anafilaxia nesses pacientes. É necessário aumentar a conscientização sobre as reações sistêmicas bem como a importância da ampla investigação e o tratamento correto. O conhecimento desses fatores permite o estabelecimento de uma estratégia terapêutica precoce e adequada.

## REFERÊNCIAS

- Benelli E, Longo G, Barbi E, Berti E. Anaphylaxis in atypical cold urticaria: case report and review of literature. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):135. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0578-6> PMID:30424814 PMCid:PMC6234673
- Deza G, Brasileiro A, Bertolin-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):918-24.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.017> PMID:27485164
- Mari DC, Banks TA. Pearls and pitfalls: Cold-induced urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(4):301-4. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200033> PMID:32605701
- Gernez Y, Sicherer SH, Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1396-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.030> PMID:29530343
- Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*. 2004;113(4):e313-7. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.e313> PMID:15060259
- Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(12):1405-11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02840.x> PMID:19120806
- Neittaanmäki H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(4):636-44. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(85\)70208-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(85)70208-3)
- Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2066-71. <https://doi.org/10.1111/jdv.13841> PMID:27422852
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and tratamento. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):465-74 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.02.049> PMID:15356542
- Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638-49. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.032> PMID:28751232
- Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias- EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;7(6):780-802. <https://doi.org/10.1111/all.12884> PMID:26991006
- Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticarial. characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:85. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0310-5> PMID:30574166 PMCid:PMC6299577
- Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Kiratiwongwan R. Cold urticaria: clinical features and natural course in a tropical. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):538-47. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.4.538> PMID:31172722 PMCid:PMC6557767
- Yee CSK, Khoury KE, Albuhairei S, Broyles A, Scheider L, Rachid R. Acquired cold-induced urticaria in pediatric patients: a 22-year experience in a tertiary care center (1996-2017). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1024-31.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.025> PMID:30385406
- Maciag M.C, Nargozian C, Broyles A.D. Intraoperative anaphylaxis secondary to systemic cooling in a pediatric patient with cold-induced urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1394-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.03.005> PMID:29626637
- Geller M. Anafilaxia e urticárias físicas. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(4):195-201. <https://doi.org/10.5935/2318-5015.20130025>
- Siebenhaar F, Weller K, Margerl M, Altrichter S, Vieira SR, Maurer M, et al. Acquired cold urticarial: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x> PMID:17355280
- Soinski R. Cryoglobulinemia. In: Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor* 2019. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.391-2
- Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Weerasubpong P, Subchookul C, et al. Treatments of cold urticaria: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;143(4):1311-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.005> PMID:30776418
- Villas F, Contreras J, López M, Martínez F. A comparison of new non-sedating and classical antihistamines in treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investing Allergol Clin Immunol*. 1992;2(5):258-62.
- Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonina W, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(4):714-6. [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)01590-1](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)01590-1)
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):672-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008> PMID:19201016
- Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1095-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x> PMID:22242678
- Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921-8. <https://doi.org/10.1111/all.12171> PMID:23742030 PMCid:PMC3759706
- Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):56-9. <https://doi.org/10.2340/00015555-2150> PMID:26038847
- Metz M, Scholz E, Ferran M, Izquierdo I, Gimenez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(1):86-92. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.013> PMID:20143651
- Visitsunthorn N, Tuchinda M, Vichyanond P. Cold urticaria in Thai children: comparison between cyproheptadine and ketotifen in the treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1995;13(1):29-35. PMID:7488341

28. Duc J, Pécoud A. Successful treatment of idiopathic cold urticaria with the association of H1 and H2 antagonists: a case report. *Ann Allergy*. 1986;56(4):355-7. PMID:2870670
29. Gorczyza M, Schoepke N, Krause K, Hawro T, Maurer M. Patients with chronic cold urticaria may benefit from doxycycline therapy. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):259-61. <https://doi.org/10.1111/bjd.14820> PMID:27343477
30. Obermayer ME. Psychocutaneous medicine: present status and trends of inquiry. *Aust J Dermatol*. 1962;6:234-47. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1962.tb01650.x> PMID:13939385
31. Illig L, Heinicke A. Zur Pathogenese der cholinergischen Urticaria. *Arch Klin Exp Derm*. 1967;229:360-71. <https://doi.org/10.1007/BF00509213>
32. Liebeskind H, Schwarze G. Zur Problematik der Penicillintherapie der Kältekontakturticaria [Penicillin therapy in cold contact urticaria]. *Hautarzt*. 1974;25(10):482-5. German. PMID:4448633
33. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiologie und klinik der kälteurtikaria [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt*. 1996;47(7):510-4. German. <https://doi.org/10.1007/s001050050461> PMID:8926165
34. Liebeskind H, Schwarze G. Zur Problematik der penicillintherapie der kältekontakturticaria [Penicillin therapy in cold contact urticaria]. *Hautarzt*. 1974;25(10):482-5. German. PMID:4448633
35. Marsland AM, Beck MH. Cold urticarial responding to systemic ciclosporina. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):214-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05414.x> PMID:12890231
36. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JW. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med*. 2009;67(9):302-5. PMID:19841487
37. Gualdi G, Monari P, Rossi MT, Crotti S, Calzavara-Pinton PG. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1373-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10797.x> PMID:22212112
38. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church MK, Bergmann KC. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticarial and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:e112-3. <https://doi.org/10.1111/jdv.14594> PMID:28924988
39. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036> PMID:2476687

---

**Conflitos de interesse:** Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

**Contribuição individual dos autores:**

Concepção e desenho do estudo: PESB, BGS, MDF

Coleta de dados: PESB, BGS

Redação do manuscrito: BGS

Revisão crítica do texto: PESB, MDF

Aprovação final do manuscrito\*: PESB, BGS, MDF

Responsabilidade geral pelo estudo: PESB, BGS, MDF

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

**Informações sobre financiamento:** não se aplica.