

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Antonio Zuliani

Marcos Tadeu Nolasco da Silva

A urticária e o angioedema (AE) são dermatoses imunológicas que acometem 20% da população em algum momento da vida. Nas crianças, são geralmente leves e autolimitadas, sendo comuns em consultas de emergência. São classificadas em agudas quando duram menos de 6 semanas e crônicas quando persistem por mais de 6 semanas. A urticária crônica, com frequência, é acompanhada de angioedema. Raramente, o angioedema ocorre sem urticária.^{1,2} Essa distinção é importante porque as causas e os mecanismos de formação são diferentes em cada tipo, assim como seu manejo clínico. Os pacientes devem ser avaliados sistematicamente, sendo a anamnese o componente mais importante dessa avaliação. Os exames laboratoriais são selecionados com base nos achados significativos da anamnese e do exame físico. Os pacientes e seus cuidadores devem ser educados e orientados em relação às abordagens terapêuticas recomendadas para tornar os sintomas suportáveis e à resolução, a fim de melhorar a qualidade de vida no cotidiano de seus portadores.

Epidemiologia

Acometem todas as faixas etária, sendo sua incidência de 15 a 25% da população. A prevalência em pré-escolares é de 6 a 7%, podendo chegar a 17% em crianças portadoras de dermatite atópica.

Etiopatogenia

A urticária aguda e o AE são decorrentes de uma reação alérgica IgE mediada. Essa forma de urticária (caracterizada por ser alérgica) é um processo autolimitado, que ocorre quando determinado alérgeno ativa mastócitos da pele (derme e mucosa) e, posteriormente, os basófilos. Essas células, quando ativadas, liberam mediadores vasoativos como a histamina – a principal substância liberada nos grânulos pré-formados. Subsequentemente, outros mediadores são liberados, como leucotrienos e prostaglandinas, contribuindo tanto para a fase imediata como para a fase tardia do mecanismo da resposta alérgica.³ Esses mediadores próinflamatórios são responsáveis pela vasodila-

ção local e pelo aumento da permeabilidade vascular. A estimulação de fibras nervosas propicia o reflexo axonal, que libera substância P, um potente agente vasodilatador, estimulando, assim, a liberação de estamina dos mastócitos, bem como a ativação do complemento.

Estímulos diretos, não imunológicos (contrastes, etanol, medicamentos e alimentos) podem causar degranulação dos mastócitos. O aumento da síntese de leucotrienos se deve ao anti-inflamatório não esteroide (Aine) através da inibição da enzima COX-1.⁴

Causas

As principais causas de urticária aguda em crianças pequenas são as infecções virais, o uso de medicamentos e o consumo de certos alimentos. Os medicamentos são causa importante de urticária alérgica, pois atuam em vários mecanismos (mais comuns os mediados por IgE), dentre eles antibióticos betalactâmicos (penicilina e cefalosporinas), sulfas, convulsivantes (nobarbital, carbamazepina) e ácido valproico. A urticária é causada por mecanismos mediados por célula T. O Aine tem grande participação na etiologia das urticárias agudas na faixa pediátrica, quer por mecanismos imunológicos mediados por IgE ou não. Vancomicina e opioides podem causar liberação de histamina diretamente dos mastócitos. Outras substâncias, como látex, radiocontrastes, antissoros, vacinas e hemoderivados também podem causar urticárias.^{2,5}

Urticária crônica

Nas crianças, os fatores físicos (temperatura, pressão, vibração, luz solar, contato com água e até mesmo exercícios) podem ser desencadeadores de urticária crônica, mais resistente ao tratamento e de curso mais protraído. Os autoanticorpos da classe IgG estão associados a urticária crônica em cerca de 30 a 60% das crianças e adultos, e cerca de 4% das crianças com urticária crônica têm anticorpos antitireoideais aumentados, sendo aconselhável, nesse caso, a monitoração da função tireoidiana.⁵

anticonvulsivantes?

Outras doenças sistêmicas associadas à urticária crônica são menos frequentes, como: doenças reumáticas, doenças autoimunes, infecções e neoplasias, podendo a urticária surgir no início ou no curso da doença. Entretanto, tem sido descrita a relação entre urticária crônica e infecções bacterianas (estreptococos, *Helicobacter pylori*, micoplasma), fúngicas, parasitárias (*Giardia lamblia*, ameba, estronigiloides) e outras infecções virais (hepatite B e C, herpes vírus, vírus Epstein-Barr).

A associação entre urticária e AE pode ocorrer por intermédio de picadas ou contatos com abelhas, vespas, marimbondos e formigas. No caso de angioedema isolado, é necessário excluir os decorrentes de distúrbio na via da cininas, resultando na formação de quantidades excessivas.⁶

Manifestações clínicas

A urticária caracteriza-se clinicamente por erupção cutânea muito pruriginosa, com placas eritematosas elevadas de tamanho variado, únicas ou numerosas e coalescentes, sendo a região central mais pálida. Após a resolução das lesões, retorna ao normal. Pode acometer qualquer parte do corpo, sendo o prurido o sintoma clínico mais importante; sua ausência coloca o diagnóstico de urticária em dúvida. As lesões, individualmente, duram entre 1 e 2 horas, raramente ultrapassando 24 horas; enquanto umas somem, outras surgem em outros locais. Entretanto, lesões com permanência maior que 48 horas no mesmo local devem ser investigadas para processo vasculítico (urticária vasculite). Nesse caso, as lesões apresentam mais queimação que prurido durante mais de 24 horas e não desaparecem à digitopressão, podendo, então, estar associadas a púrpuras. Lesão urticariforme, que ocorre espontaneamente e dura de 6 a 36 horas, pode estar relacionada a alimentos ou fármacos, urticária crônica autoimune de pressão tardia e urticária crônica idiopática. Certas características da urticária, como o aspecto grosseiro ou os sintomas associados, podem levantar a hipótese de que a urticária ou o AE sejam manifestações de doença sistêmica.

Diagnóstico

O diagnóstico de urticária e AE baseia-se em achados clínicos. A história clínica minuciosa e completa é o elemento mais importante da avaliação diagnóstica. Dessa forma, alguns itens específicos são essenciais na anamnese, como tamanho, coloração, periodicidade, época do aparecimento das lesões, tempo de duração das lesões e rotinas de vida que coincidem com o início da urticária. Também é muito importante questionar a presença de prurido ou queimação. Os fatores desencadeantes devem ser abordados cuidadosamente:

- ingestão de fármacos: incluir todos os medicamentos utilizados, mesmo aqueles que não necessitam de prescrição médica ou que não são considerados como medicação (ervas, “medicamentos naturais” e homeopáticos, laxantes e vitaminas). É preciso pesquisar também fármacos utilizados por outras vias que não a oral, como inalatórios, colírios e de uso tópico. Uso de opioides, IEGA, Aine, vacinas e exposição ao látex deve ser minuciosamente pesquisado;

- ingestão de alimentos suspeitos;
- alterações no ambiente doméstico (reformas, mudanças de casa), contato com animais, utilização de novas marcas de produtos de higiene ou de limpeza;
- viagens recentes;
- picadas de insetos;
- sintomas relacionados a atividades físicas ou estímulos externos, como temperatura, pressão, aquíferos.

A anamnese deve ser completa, com interrogatório sobre os demais órgãos e pesquisa de doenças sistêmicas, como as virais recentes, doenças autoimunes, endocrinopatias, neoplasia e quadros febris sem causa diagnosticada. O exame físico geralmente é normal, exceto para pele e mucosas. Examinar detalhadamente as lesões urticariformes e o AE, para assegurar que sejam típicos e confirmar ou afastar sinais de vasculite. Os casos de hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatias, edemas articulares, aumento da tireoide e doenças sistêmicas devem ser obrigatoriamente pesquisados. AE hereditário pode ser considerado em pacientes com AE isolado e sintomas de abdome agudo e história de comprometimento das vias aéreas. Presença de dermatografismo deve ser testada, lembrando-se da suspensão do uso de anti-histamínico pelo menos 3 dias antes da avaliação. Caso suspeito de urticária física pode ser avaliado por meio de testes específicos (estimulação com frio, pressão, calor). Urticária ao frio pode ser confirmada por meio da aplicação de gelo na superfície extensora do antebraço para detecção de lesão local após reaquecimento. Os exames laboratoriais indicados são dirigidos aos agentes etiológicos, embora frequentemente não sejam identificados. Não existe um painel de teste laboratorial. Na maioria dos pacientes, exames de baixa complexidade e baixo custo são suficientes para a pesquisa de base,⁷ como:

- hemograma completo;
- velocidade de hemossedimentação;
- dosagem de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE total);
- fator antinúcleo;
- testes para função renal e hepática;
- avaliação da função tireoide (TSH e T4 livre);
- anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase;
- complemento;
- urina I;
- parasitológico de fezes (três amostras).

Em casos de doenças infecciosas, devem ser realizados exames específicos. A dosagem de C4 é um bom teste de triagem para todas as formas de deficiência do inibidor de C1-esterase. Para confirmação de alergia a alimentos, deve ser realizado teste por punctura (*prick test*), e para confirmação de alergia a fármacos, realizar teste de provocação, utilizando protocolos específicos.⁸

Tratamento da urticária aguda

Por ser uma doença autolimitada, a urticária requer pouco tratamento, além dos anti-histamínicos. Quando o fator desencadeante é removido, a lesão desaparece rapidamente, entretanto, na

maioria das vezes, isso não ocorre, pois os fatores desencadeantes são desconhecidos. Quando presente, o comprometimento das vias aéreas deve ser tratado rapidamente. O fármaco de escolha é a epinefrina, aplicada por via intramuscular (IM). A maioria responde adequadamente, entretanto, muitas vezes podem ser necessárias doses adicionais. A dose utilizada é de 0,01 mL/kg, na concentração de 1/1000, (dose máxima: 0,3 mL em crianças e 0,5 mL em adultos), porém, os efeitos da epinefrina são temporários nas lesões de pele. Pacientes que recebem betabloqueadores podem não apresentar boa resposta à epinefrina, sendo indicado o glucagon. Os bloqueadores dos receptores H1 da histamina são os principais fármacos utilizados para pacientes com sintomas exclusivamente cutâneos. A difenidramina (0,5 a 2 mg/kg/dose) continua sendo o bloqueador H1 mais eficaz, pois pode ser administrado via oral (VO), IM e EV. A hidroxizina (0,5 a 1 mg/kg/dose), VO, até 4 vezes/dia, também é uma boa alternativa no tratamento dos casos agudos. Ambos são bloqueadores H1 de primeira geração (sedantes). Os bloqueadores H1 de segunda geração (não sedantes) devem ser utilizados quando for necessária a continuidade do tratamento por alguns dias ou meses.

Urticária crônica

A urticária crônica é provocada por uma grande diversidade de fatores e, clinicamente, apresenta-se de várias formas. Seu tratamento segue princípios semelhantes na grande maioria dos casos.⁹ O tratamento consiste em exclusão do agente desencadeante, tratamento dos estímulos ou fatores provocadores, inibição da liberação dos mediadores pelos mastócitos e tratamento da doença de base após estabelecimento do diagnóstico exato.

Quando fármacos são os suspeitos, devem ser suspensos ou substituídos por outras classes de agentes e, no caso de fatores físicos serem os responsáveis pelo quadro clínico, devem ser excluídos e o paciente, orientado para reconhecer e controlar sua exposição na vida diária. No caso de suspeita de processos infecciosos, estes devem ser tratados adequadamente. No caso de suspeita de alergia a alimentos, os causadores devem ser identificados e excluídos da dieta, assim como os responsáveis por reações pseudoalérgicas.

Considerando que quase todos os sintomas da urticária crônica são inicialmente mediados pelos receptores H1, os anti-histamínicos de segunda geração são os fármacos de escolha, pois têm pouco efeito sobre o sistema nervoso central e apresenta maior adesão ao tratamento. Alguns possuem ação anti-inflamatória e podem ser utilizados por tempo prolongado por não causarem taquifilaxia. Em alguns pacientes, pode ser necessária associação do anti-histamínico de segunda geração (período diurno) com o de primeira geração (período noturno), para melhor controle dos sintomas.

A loratadina é liberada para o tratamento da urticária crônica em crianças com mais de 2 anos e a cetirizina e a desloratadina em crianças maiores de 6 meses, sendo encontradas na formulação de solução. Uma vez adquirido o controle dos sintomas, a duração do tratamento deve ser reavaliada, sendo aconselhável que a cada 3 a 6 meses as

dosagens sejam gradualmente reduzidas em algumas semanas. Caso a resposta clínica seja pouco expressiva, as doses podem ser aumentadas em até 4 vezes.¹⁰

Considerando que aproximadamente 15% dos receptores da histamina da pele são do tipo H2, o uso concomitante de bloqueadores H2 pode ter efeito adicional nos sintomas não controlados de pacientes em uso apenas de bloqueadores H1. O uso de corticosteroides por curtos períodos pode ser adotado em crianças que não obtiveram o controle dos sintomas, apesar da utilização de doses máximas dos anti-histamínicos H1 e adição de bloqueadores H2 e antileucotrienos.^{11,12}

Os corticosteroides são os mais utilizados na inibição da liberação de mediadores dos mastócitos. Entretanto, devem ser evitados em tratamentos de longo prazo, pois as doses são muito altas para suprimir os sintomas e, além disso, promovem efeitos adversos significativos. A ciclosporina A tem efeito moderado e, quando utilizada em combinação com bloqueadores H1, de 2ª geração, demonstra algum benefício, mas não é recomendada no uso do tratamento rotineiro. A terapia com raios ultravioleta UVA e UVB por período de 1 a 3 meses pode reduzir a quantidade de mastócitos na derme, sendo, por isso, usada com sucesso na mastocitose cutânea, urticária ao frio, solar e colinérgica.¹³

O tratamento da urticária crônica é um dos grandes desafios na prática diária do médico que lida com doenças alérgicas, e seu manejo faz com que sejam tentadas novas modalidades terapêuticas, destacando-se, entre elas, a plasmaferese, o metotrexato, a sulfasalazina e a anti-IgE (omalizumabe). Entretanto, essas modalidades são para uso restrito no tratamento de casos específicos, de difícil controle, devendo ser realizadas somente em centros especializados.

A Tabela 1 apresenta algumas modalidades terapêuticas para tratamento das urticárias aguda e crônica.¹⁴

Angioedema

Angioedemas (AE) caracterizam-se por lesões que acometem as regiões do tecido conectivo mais frouxo e da derme, embora possa distribuir-se por todo o corpo. A urticária e o AE são muito semelhantes quanto à etiologia e à evolução, porém sua real incidência é desconhecida.

O AE foi inicialmente descrito por Quincke, em 1882. Seu nome foi empregado para descrever edema bem demarcado sem cacifo (sinal de Godet), que ocorre em grandes áreas, comprometendo principalmente o tecido subcutâneo da face, língua, pálpebras, embora também possa envolver mãos, pés, genitália, membranas mucosas e outras partes do corpo, como a laringe, causando dificuldade respiratória. O AE é classificado em adquiridos e hereditários.³ O foco deste capítulo é a forma adquirida.

Angioedema adquirido

Cerca de 50% dos pacientes apresentam urticária crônica idiopática associada ao AE, enquanto 40% apresentam apenas lesões de urticária e 10% apenas AE sem urticária. Das formas adquiridas de AE, a mais comum é a idiopática, e os fatores

Tabela 6.1 Modalidades terapêuticas para urticária aguda e crônica

Classe/fármaco	Dose	Frequência
Anti-histamínicos tipo H₁ (2ª geração)		
Fexofenadina (Allegra®, Allegra Infantil®, Fexodane® Fexolerg®) (comprimidos: 30, 60 e 180 mg)	6 a 12 anos: 30 mg > 12 anos: 60 mg Adulto: 180 mg	Duas doses Duas doses Dose única
Loratadina (Claritin®, Loraler®, Loranil®) (Solução: 1 mg/mL) (Comprimido: 10 mg)	2 a 12 anos (< 30 kg): 5 mg (> 30 kg): 10 mg	Dose única Dose única
Desloratadina (Desalex®) (Solução: 0,5 mg/mL) (Comprimido: 5 mg)	6 meses a 2 anos: 1 mg 2 a 6 anos: 1,25 mg 6 a 12 anos: 2,5 mg	Dose única Dose única Dose única
Ceterizina (Zirtec®, Zetir®, Zetalerg®) (Solução: 1 mg/mL) (Comprimidos: 10 mg)	6 meses a 2 anos: 0,25 mg/kg/dia 2 a 6 anos: 2,5 mg 6 a 12 anos: 5 mg	Duas doses Duas doses Duas doses
Levoceterizina (Zyxem®) (Comprimido: 5 mg)	> 6 anos: 5 mg	Dose única
Anti-histamínicos tipo H₂		
Cimetidina	Lactentes: 10 a 20 mg/kg/dia Crianças: 20 a 40 mg/kg/dia	Fracionada a cada 6 a 12 horas
Ranitidina	1 mês a 16 anos: 5 a 10 mg/kg/dia	Fracionada a cada 12 horas
Famotidina	3 a 12 meses: 1 mg/ kg/dia 1 a 16 anos: 1 mg/ kg/dia	Fracionada a cada 12 horas
Modificadores dos leucotrienos		
Montelukaste	6 meses a 5 anos: 4 mg 6 a 14 anos: 5 mg > 14 anos: 10 mg	Dose única
Zafirlucaste	7 a 11 anos: 10 mg	Duas doses
Imunomoduladores		
Ciclosporina A*	4 a 6 mg/kg/dia	Uma ou duas doses
Sulfassalazina**	> 6 anos: 30 mg/kg/dia	Fracionada a cada 6 horas
IGIV***	400 mg/kg/dia	5 dias consecutivos

* Exames oftalmológicos a cada 6 meses. Monitorar pressão arterial, creatinina, potássio e magnésio mensalmente; ** Monitorar hemograma e função hepática a cada 2 semanas por 3 meses e depois a cada 1 a 3 meses; *** IGIV: imunoglobulina intravenosa.

precipitantes são variação de temperatura, estímulos colinérgicos, solares, vibratória, trauma, alimento, fármacos, veneno de inseto e inalantes.

O AE associado à urticária mediada por IgE pode ser causado por fármacos, alimentos, picada de insetos e infecções virais (Epstein-Barr, hepatite A,) helmínticas, além de mecanismos não dependentes de IgE, como os inibidores da COX-1 (ácido acetilsalicílico e outros Aine), IECA e doenças sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, hipereosinofilia, linfoma autoanticorpos ativadores do sistema do complemento).¹⁵

Classificação

AE adquirido é classificado em tipos I e II. AE tipo I ocorre em pacientes com doenças reumatológicas e linfoproliferativas de células B. Acredita-se que imunocomplexos continuamente formados entre anticorpos anti-idiotípicos e imunoglobulinas se depositam nas superfícies das células, causando ativação de C1 e consumo do inibidor de C1. AE tipo 2 é causa-

do por autoanticorpos direcionados contra o inibidor de C1. Esses autoanticorpos se ligam a sítios ativos da molécula, causando a sua inativação. Pacientes com AE adquirido apresentam níveis séricos significativamente diminuídos dos componentes da via clássica do complemento, particularmente C1q, C2 e C4. Decréscimo do nível de C1q distingue AE adquirido do AE hereditário, no qual o nível de C1q é usualmente normal.

Inibidores da ECA e AE adquirido

IECA induzem a ocorrência de AE em 0,1 a 0,5% dos pacientes. Pode ocorrer igualmente em ambos os sexos, com exceção do comprometimento gastrointestinal, que somente foi relatado em mulheres. AE como complicação precoce ou tardia do tratamento com IECA é descrito mais frequentemente com captopril e enalapril, mas há relatos de sua ocorrência com todas as drogas dessa classe.

O início do quadro pode ocorrer dentro do prazo de 1 semana ou 2 ou 3 anos após o início do tratamento. A resolução dos sintomas ocorre em 24 a 48 horas após a interrupção da droga,

havendo recorrência se realizada provocação com um IECA diferente. Os lugares mais comuns de manifestação do edema são a face e os lábios, mas também há relatos de edema de laringe, que pode ser mais provável se houver trauma de vias aéreas superiores ou instrumentação. Pacientes com AE hereditário e urticária idiopática também têm risco elevado de ataques de AE precipitados pelos IECA. Dessa forma, deve-se optar por alternativa de anti-hipertensivo.⁶

Diagnóstico

A dosagem de C1q auxilia na distinção de AE adquirido e AE hereditário. Os pacientes com AE adquirido apresentam diminuição marcante dos níveis do inibidor de C1q e inibidor de C1.

Tratamento

O tratamento da doença de base pode resultar na resolução do AE adquirido. Na ocorrência de AE em pacientes sob tratamento com IECA, é necessária a interrupção do uso e substituição por outro grupo de fármaco anti-hipertensivo. O tratamento do AE agudo induzido por IECA é variável. Em alguns casos, adrenalina, corticosteroide e anti-histamínicos podem ser suficientes. O tratamento para AE progressivo deve ser agressivo e, quando necessário, a manutenção da permeabilidade da via aérea deve ser assegurada, com entubação oral ou nasal. Traqueostomia raramente é necessária, visto que o edema geralmente regride em 24 a 48 horas. Recomenda-se observação cuidadosa e monitoramento após tratamento bem-sucedido, pois pode ocorrer recorrência do edema. O concentrado de inibidor de C1 pode ser usado para os ataques agudos, entretanto, pode não ser tão efetivo como no AE hereditário, em razão da presença de grande quantidade de anticorpos anti-inibidor de C1 que inativam o produto infundido.^{16,17}

Ao final da leitura deste capítulo, o pediatra deve estar apto a:

- Entender a urticária e o angioedema como dermatoses imunológicas que acometem 20% da população em algum momento de vida.
- Conhecer as bases epidemiológicas, etiopatogênicas e as principais causas desencadeadoras de urticária aguda em crianças pequenas, como as infecções virais, o uso de medicamentos e o consumo de certos alimentos.
- Saber que, nas crianças, os fatores físicos (temperatura, pressão, vibração, luz solar, contato com água e até mesmo exercícios) podem ser desencadeadores de urticária crônica, mais resistente ao tratamento e de curso mais protraído.
- Formular diagnóstico de urticária por meio da história clínica e exame físico adequadamente realizados e exames laboratoriais recomendados, levando em conta que a urticária se caracteriza clinicamente por erupção cutânea muito pruriginosa, com placas eritematosas elevadas de tamanho variado, únicas ou numerosas e coalescentes, sendo a região central mais pálida.
- Identificar, para confirmação diagnóstica, os fatores desencadeantes de urticária e angioedema, como

ingestão de fármacos, ingestão de alimentos suspeitos, alterações no ambiente doméstico (reformas, mudanças de casa), contato com animais, utilização de novas marcas de produtos de higiene ou de limpeza, viagens recentes, picadas de insetos, sintomas relacionados às atividades físicas ou estímulos externos, como temperatura, pressão e aquíferos.

- Conhecer os recursos disponíveis para tratamento da urticária aguda e crônica, respeitando as peculiaridades das lesões identificadas em cada criança.
- Entender que os angioedemas caracterizam-se por lesões que acometem as regiões do tecido conectivo mais frouxo e da derme, embora possa distribuir-se por todo o corpo, tendo etiologia e evolução semelhantes às da urticária.
- Saber que o angioedema pode ser congênito ou adquirido, sendo este último classificado em dois tipos, I e II, dos quais o tipo I ocorre em pacientes com doenças reumatológicas e linfoproliferativas de células B.
- Conhecer o diagnóstico diferencial entre angioedema congênito e adquirido, baseado na dosagem do componente C1q do complemento, que, na versão adquirida, apresenta níveis bem inferiores ao normal.
- Conhecer as modalidades de tratamento disponíveis para urticária e angioedema, os critérios para a sua indicação, a eficácia farmacológica e os procedimentos eventualmente recomendáveis.

Referências bibliográficas

1. Ferdman RM. Urticaria and angioedema. *Clin Pediatr Emerg Med* 2007;8(3):72-80.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Church MK, Giménez-Arnan Am et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417-26.
3. Baxi S, Dinakar C. Urticaria and angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:353-67.
4. Dibbern DA Jr, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: an overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:141-62.
5. Sachesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Dermatol* 2004;21:102-8.
6. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli Z, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065-70.
7. Kozel MMA, Bossuyt PMM, Mekes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnosis in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):409-16.
8. Dibbern Jr DA. Urticaria: selected highlights and recent advances. *Med Clin North Am* 2006;90:187-209.
9. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346(3):1759.
10. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):465-74.
11. Boguniewicz M. Chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:13-7.

12. Brandão AC, Castro APBM. Urticária e angioedema. In: Jacob CM, Pastorino A. Alergia e imunologia para o pediatra. 2.ed.: Manole, 2010. p.316-39.
13. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticarial. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1030-2.
14. Zúliani A, Olbrich Neto J, Roxo Jr P. Urticária e angioedema. In: Roxo Júnior P (ed.). Diagnóstico e tratamento de doenças alérgicas em Pediatria. São Paulo: Atheneu, 2011. p.3-16.
15. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
16. Davis AE. Mechanism of angioedema in first complement inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51.
17. Palmer M., Rosenbaum S. Clinical Practice Guideline. Initial interation and management of patients presenting with acute urticaria or angioedema. 2006. American Academy of Emergency Medicine. Disponível em: <http://www.aaens.org/education/urticaria_angioedema.php>. Acesso em: 22 de novembro de 2012.

Bibliografia

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006;61:316-20.

