

Urticária ao frio: uma realidade em caracterização

PRÉMIO SPAIC – SCHERING-PLOUGH 2005 (Melhor Comunicação Oral – 2.º Prémio)

Cold-induced urticaria: a reality in characterization

SPAIC – SCHERING-PLOUGH AWARD 2005 (Best Oral Presentation – 2nd Award)

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (2): 117-126

Susana Piedade, Mário Morais-Almeida, Ângela Gaspar, Cristina Santa-Marta, Sónia Rosa, Sara Prates, Graça Pires, José Rosado-Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

RESUMO

Introdução: A urticária ao frio (UF), habitualmente considerada como benigna e autolimitada, é muitas vezes não diagnosticada nem devidamente valorizada. No entanto, pode ser causa de reacção sistémica grave, potencialmente fatal. **Objectivos e Métodos:** De forma a aprofundar o conhecimento sobre esta patologia, avaliamos 16 doentes com UF, caracterizando a clínica, etiologia e duração da doença. **Resultados:** A média etária foi de 18,3 anos (7-54 anos), com predomínio de crianças com menos de 18 anos (63%) e do sexo masculino (62,5%). O início dos sintomas ocorreu entre os 3 e os 46 anos. Em 5 doentes foi adquirida tolerância, variando a duração da doença entre 2 e 7 anos (média de 3,8 anos). Nos 11 doentes que mantinham sintomas, o tempo médio da doença foi de 4,3 anos (1-9 anos). As queixas eram do tipo imediato em todos os doentes, ocorrendo sobretudo no decurso de actividades aquáticas, mas também com exposição a ar frio, chuva, neve, ingestão de alimentos frios e manipulação de objectos frios. O padrão clínico foi do tipo I (urticária/angioedema localizado) em 4 doentes, do tipo II (urticária/angioedema generalizado, sem hipotensão) em 6, e do tipo III (reacção sistémica grave) em 6 (dos quais 5 eram crianças). O teste do cubo de gelo foi positivo em todos os casos, à excepção de 2 casos de UF atípica. Na maioria dos doentes com padrão clínico tipo III, o teste foi positivo com ≤ 3 minutos de estimulação. A maioria dos casos

(81%) correspondeu a UF adquirida idiopática, destacando-se 3 casos de UF adquirida secundária: 1 criança com crioglobulinémia primária e 2 com uma forma secundária a infecção por vírus Epstein-Barr. Nenhum doente tinha história familiar de UF. Em 3 doentes a UF associava-se a outra urticária física: urticária colinérgica (2) e urticária aquagénica (1). A melhoria sintomática foi obtida em todos os doentes com anti-histamínicos (isoladamente ou em associação). Foi prescrito kit de adrenalina nos casos com padrão clínico tipo III. **Conclusões:** A UF adquirida idiopática foi o tipo mais frequente, destacando-se 3 casos raros de UF secundária, um a crioglobulinémia primária e dois a mononucleose infecciosa. A quantificação do resultado do teste do cubo de gelo revelou-se importante para a avaliação da gravidade da doença e para o seguimento do doente. A UF manifestou-se, num elevado número de doentes, por reacção sistémica grave, particularmente em crianças e durante actividades aquáticas, realçando a importância do reconhecimento desta entidade clínica.

Palavras-chave: Urticária ao frio, classificação, criança, etiologia, gravidade.

ABSTRACT

Background: Cold-induced urticaria (CIU), usually considered benign and self-limiting, is often not diagnosed nor properly valorised. However, severe systemic reactions are known life-threatening complications. **Purpose and methods:** In order to deepen the knowledge of this pathology we evaluated 16 patients with CIU, characterising the presentation, aetiology and duration of the disease. **Results:** The mean age of our patients was 18,3 years (range: 7–54 years). The majority had less than 18 years old (63%) and were male (62,5%). Our data showed that the mean age of onset ranged between 3 and 46 years. Eleven patients are still symptomatic at the present time, with a CIU duration median of 4,3 years (range: 1-9 years); the disease resolved in 5 patients (duration of CIU between 2 and 7 years – mean: 3,8 years). All patients exhibited immediate-type reactions. Aquatic activities were the main trigger, but exposition to cold air, rain or snow, ingestion of cold drinks or food and touching cold objects also triggered urticaria. Four patients experienced type I CIU (localized urticaria and/or angioedema), 6 type II CIU (generalized urticaria and/or angioedema without hypotensive symptoms) and the others 6 (5 of them were children) type III CIU (severe systemic reaction: generalized urticaria and/or angioedema associated to hypotensive symptoms). Ice-cube-challenge test (ICCT) was negative in only 2 patients. In most cases of type III CIU the ICCT was positive within ≤ 3 minutes. The majority of cases corresponded to idiopathic acquired CIU (81%), with 3 rare cases of secondary CIU standing out, 1 to primary cryoglobulinemia and the other 2 to infectious mononucleosis. No family types of CIU were found. Three patients experienced other forms of physical urticaria: cholinergic urticaria (2) and aquagenic urticaria (1). All patients improved with anti-histamines (alone or in association). In patients with type III CIU, due to the risk of anaphylaxis, epinephrine auto-injector was prescribed. **Conclusions:** Idiopathic acquired CIU was the most frequent type. The quantification of ICCT was important in the evaluation of the disease's severity and in patient's follow-up. In an expressive number of patients CIU presented as a severe systemic disease, particularly in children and during aquatic activities, emphasizing the importance of the identification of this clinical entity.

Key-words: Cold-induced urticaria, classification, children, aetiology, severity.

INTRODUÇÃO

A urticária ao frio é caracterizada pelo desenvolvimento de urticária e/ou angioedema após exposição a frio (actividades aquáticas, ar frio, chuva, neve, ingestão de bebidas ou alimentos frios ou contacto com objectos frios)^{1,2,3}. A urticária ao frio foi descrita pela primeira vez por Bourdon em 1866⁴ e perfaz 3 a 5% das urticárias físicas¹.

A patogénese deste subtipo de urticária física permanece desconhecida. Vários estudos indicam que a urticária ao frio é resultado da desgranulação dos mastócitos, com libertação de mediadores vasoactivos, tais como histamina^{5,6}, prostaglandina D₂^{7,8}, PAF⁹ e, mais recentemente demonstrado, TNF-2¹⁰. No entanto, o mecanismo pelo qual o estímulo frio induz a desgranulação mastocitária é desconhecido. A identificação de factores plasmáticos que podem transferir passivamente a sensibilidade ao frio a indivíduos normais¹¹⁻¹³, sugere um mecanismo mediado imunologicamente, por IgE^{14,15}, IgM^{11,16}, IgG^{11,17,18} ou IgG-IgM¹⁹. Estes mecanismos são comuns à urticária ao frio primária e secundária, levantando a hipótese da existência de um mecanismo imunopatológico comum, possivelmente auto-imune¹⁸, com indução multietiológica.

A urticária ao frio pode ser adquirida, na sua quase totalidade, ou familiar, uma forma rara, caracterizada por uma transmissão hereditária autossómica dominante²⁰. A urticária ao frio adquirida pode ser classificada em relação à resposta ao teste de estimulação com frio: se o teste for positivo em primária ou secundária, segundo a sua etiologia; se a resposta for atípica (tardia ou em local distante à aplicação do estímulo)²¹⁻²⁴ ou negativa, com clínica sugestiva, em urticária ao frio adquirida atípica²¹⁻²⁶. A classificação das síndromes de urticária ao frio, segundo Wanderer¹¹, está esquematizada no Quadro 1.

A urticária ao frio pode ainda ser classificada em tipo I, II e III, dependendo da gravidade das manifestações clínicas apresentadas, conforme representado no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação da urticária ao frio consoante o tipo de manifestações clínicas

Tipo de manifestações clínicas	
Tipo I	urticária localizada e/ou angioedema
Tipo II	urticária generalizada e/ou angioedema, sem hipotensão
Tipo III	urticária generalizada e/ou angioedema associada a sintomas hipotensivos (choque)

Quadro 1. Classificação diagnóstica das síndromes de urticária ao frio

Classificação da urticária ao frio	
Familiar	Vasculite leucocitoclástica ²⁹⁻³²
• Urticária ao frio retardada ¹¹	Doenças infecciosas
• Síndrome autoinflamatória ao frio familiar ¹¹	Mononucleose infecciosa ³³⁻³⁷
	Sífilis ³⁸⁻⁴¹
	Outras
Adquirida	Aglutininas a frio ⁴²
• Resposta positiva ao teste do cubo de gelo	Outros factores (ex. fármacos)
Primária ou idiopática	• Resposta negativa ou atípica ao teste do cubo de gelo
Secundária	Atípica
Crioglobulinémia	Urticária ao frio atípica sistémica ^{3,26}
Primária ¹⁸	Urticária colinérgica induzida pelo frio ⁴³
Secundária	Dermatografismo dependente do frio ²⁶
- Leucemia linfocítica crónica ²⁷	Urticária ao frio retardada ^{21,22}
- Linfossarcoma ¹⁷	Urticária ao frio localizada ⁴⁴
- Vasculite leucocitoclástica ²⁸	Urticária localizada reflexa ^{23,24}

O diagnóstico de urticária ao frio é baseado na história clínica, comprovando-se pela execução do teste de estimulação com frio, habitualmente o teste do cubo de gelo, excepcionalmente e se este for negativo, o teste de imersão em água fria.

O teste do cubo de gelo é efectuado com um estímulo frio (0° a 4° C), que é aplicado no antebraço do indivíduo por um período de tempo variável, até 10 a 20 minutos^{2,45,46}. A leitura é efectuada 5 minutos após a remoção do estímulo, considerando-se o teste positivo quando houver o aparecimento de uma pápula^{2,3}. O resultado é dado pelo mínimo intervalo de tempo necessário para a indução da resposta positiva¹. O teste de imersão em água fria não é utilizado por rotina, pois acompanha-se de risco de indução de reacções sistémicas; foram descritas respostas como taquicardia, hipotensão e evidência de inversão da onda T no ECG⁴⁷.

De modo a aprofundar o conhecimento sobre esta patologia e, desta forma, contribuir para uma uniformização da intervenção médica na abordagem da urticária ao frio, sensibilizando para a importância de um diagnóstico correcto, avaliamos 16 doentes com urticária ao frio, caracterizando a clínica, a etiologia, a duração da doença e a resposta à terapêutica instituída para controlo sintomático.

RESULTADOS

Foram avaliados 16 doentes (Quadro 3) observados em consulta entre os meses de Abril e Junho de 2005. Os doentes eram predominantemente do sexo masculino (62,5%), com uma relação sexo masculino/feminino de 1,7/1. A média etária da amostra foi de 18,3 anos, variando as idades entre os 7 e os 54 anos, correspondendo 63% a crianças com menos de 18 anos de idade.

Relativamente à duração da doença, os autores verificaram que esta é em média de 4,3 anos, variando entre 1 e 9 anos, entre os doentes que mantêm doença actual;

entre os casos que já adquiriram tolerância, a urticária ao frio durou em média 3,8 anos, variando entre 2 e 7 anos de evolução.

No que respeita ao estímulo desencadeante da sintomatologia, verificou-se que as actividades aquáticas foram, em 88% dos doentes, o principal estímulo responsável pelo desencadear das manifestações clínicas de urticária ao frio, seguindo-se, em 63% dos casos, a exposição a ar frio, em 31% o contacto ou a manipulação de objectos frios, em 19% a ingestão de bebidas ou alimentos frios e, em 2 dos doentes (12,5%) o contacto com chuva.

Entre os 16 doentes com história de clínica relacionada com exposição ao frio, 4 corresponderam a urticária ao frio de tipo I, 6 a tipo II e os restantes 6 a tipo III, sendo de realçar o facto de 5 destes últimos casos, mais graves, corresponderem a crianças.

O diagnóstico de urticária ao frio foi confirmado pelo teste do cubo de gelo em 14 doentes, o qual se revelou positivo com indução da resposta após diferentes tempos de estimulação: 1 minuto em 2 doentes (ambos com urticária ao frio de tipo III); 3 minutos em 4 doentes (2 com tipo III, 1 com tipo II e 1 com tipo I); 10 minutos em 4 doentes (1 com tipo III, 1 com tipo II e 2 com tipo I); 15 minutos em 1 doente (com tipo I); 20 minutos em 2 doentes (ambos com tipo II) e 30 minutos em 3 doentes (com tipo III, II e I).

No presente estudo, não foram encontrados quadros clínicos de urticária ao frio familiar, sendo que na maioria dos casos, 13 doentes (81,3%), corresponderam a urticária ao frio adquirida primária, e os restantes 3 apresentavam formas de urticária ao frio secundária, dois deles a mononucleose infecciosa e um associado a crioglobulinémia primária.

O controlo sintomático foi alcançado em todos os doentes. Na quase totalidade dos casos (94%), com um anti-histamínico H₁ / anti-alérgico isoladamente, em uma ou duas tomas diárias (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, loratadina e quetotifeno); uma das crianças, com urticária ao frio secundária a crioglobulinémia primária e

Quadro 3. Caracterização dos doentes com urticária ao frio (n=16)

Idade actual	Sexo	Idade início doença	Tolerância	Duração doença	Tipo	Estímulo	Teste cubo gelo	Kit adrenalina	Urticária frio secundária	Urticária física associada	Doença Alérgica
8 a	M	3 a	Não	5 a*	III	A, B, C, D, E, F, G	Pos: 3'	Sim	Crioglobulinémia primária	Não	R
7 a	M	6 a	Não	1 a*	III	A, B, C	Pos: 3'	Sim	Mono-nucleose infecciosa	Não	Não
13 a	F	5 a	Não	8 a*	III	A, B	Pos: 1'	Sim	Não	Não	Não
10 a	F	7 a	Não	3 a*	II	A, C	Pos: 20'	Não	Não	Não	Não
14 a	M	5 a	Não	9 a*	III	A, B, C, D, E, F, G	Pos: 1'	Sim	Mono-nucleose infecciosa	Não	Não
54 a	F	46 a	Não	8 a*	II	C, E	Pos: 10'	Não	Não	Urticária aquagénica	Não
33 a	M	26 a	Sim	4 a	II	A, B, C	Neg	Não	Não	Não	Não
14 a	F	10 a	Sim	3 a	I	A, B, C, D	Neg	Não	Não	Não	Não
19 a	M	15 a	Não	4 a*	II	A	Pos: 15'	Não	Não	Urticária colinérgica	AB, R
30 a	M	23 a	Sim	7 a	III	A	Pos: 10'	Sim	Não	Não	R
26 a	M	25 a	Não	1 a*	I	C	Pos: 30'	Não	Não	Não	Não
12 a	M	9 a	Sim	3 a	II	A, C	Pos: 3'	Não	Não	Não	EA, AB, R
15 a	F	12 a	Sim	2 a	I	C, E	Pos: 3'	Não	Não	Não	Não
13 a	M	9 a	Não	4 a*	II	A, B	Pos: 20'	Não	Não	Não	AB, R
17 a	M	14 a	Não	3 a*	I	A, B, E	Pos: 10'	Não	Não	Não	AB, R
7 a	F	6 a	Não	1 a*	III	A	Pos: 30'	Sim	Não	Urticária colinérgica	AB, R

a = anos; **Pos** = positivo; **Neg** = negativo; **AB** = asma brônquica; **R** = rinite; **EA** = eczema atópico;

I = urticária localizada e/ou angioedema; **II** = urticária generalizada e/ou angioedema, sem hipotensão; **III** = urticária generalizada e/ou angioedema associada a hipotensão, reacção sistémica grave;

A = actividades aquáticas em água do mar; **B** = actividades aquáticas em rio e/ou piscina; **C** = exposição a ar frio; **D** = ingestão de bebidas ou alimentos frios (ex. gelados); **E** = contacto com objectos frios/superfícies geladas; **F** = exposição a chuva; **G** = contacto com neve;

* duração da doença actualmente.

de tipo III relativamente ao tipo de manifestações clínicas, necessitou da associação de dois anti-histamínicos H₁ (cetirizina e desloratadina) com anti-leucotrieno (montelucaste) para o controlo dos sintomas. O kit de auto-

administração de adrenalina foi prescrito a 6 doentes, todos com clínica tipo III, sendo que nenhum deles necessitou de recorrer à sua utilização, durante o período de seguimento.

DISCUSSÃO

Habitualmente, a sintomatologia da urticária ao frio surge de forma súbita, no adulto jovem, encontrando-se em vários estudos uma idade média de 18 a 25 anos^{3,45}, o que aliás se verificou na amostra estudada. No entanto, a urticária ao frio pode aparecer em qualquer grupo etário, desde os 3 meses⁴⁸ até aos 74 anos⁴⁵; em idade pediátrica admite-se uma ocorrência rara, mas entre os doentes estudados, esta foi a idade mais prevalente (63%).

A maioria dos estudos sugere que afecta igualmente ambos os sexos^{2,3}; embora estudos recentes tenham encontrado um predomínio do sexo feminino^{45,49}.

Tipicamente as lesões de urticária aparecem poucos minutos após estimulação com frio e desaparecem em 30 a 60 minutos; podem ser localizadas, habitualmente atingindo face, mãos e pernas, quando a exposição é também limitada a partes do corpo, ou generalizadas, sobretudo no decurso da exposição total do corpo ao frio (por exemplo durante a prática de actividades aquáticas). Angioedema dos lábios, língua e faringe pode ocorrer após ingestão de bebidas ou alimentos frios. Para além das queixas mucocutâneas, associam-se frequentemente sinais e sintomas de outros sistemas, tais como respiratório, cardiovascular e gastrointestinal^{2,3,50}. Está descrita uma duração média da urticária ao frio adquirida primária de 4,8 a 9,3 anos^{3,45}; podendo, no entanto, os sintomas persistir por apenas alguns meses ou até 20 anos ou mais^{2,45}, o que não foi totalmente possível quantificar na nossa série por existirem ainda casos sem tolerância.

A urticária ao frio adquirida primária ou idiopática é a forma mais frequente^{1,2}. Neittaanmäki encontrou uma frequência superior a 95% de urticária ao frio adquirida primária em 220 doentes estudados⁴⁵.

O diagnóstico de urticária ao frio adquirida secundária é uma situação rara⁴⁵, sendo efectuado quando, na presença de uma história clínica sugestiva e de um teste de estimulação com frio positivo houver uma evidência positiva da presença de uma patologia causal. No entanto, no presente estudo, 3 doentes (19%) apresentavam formas

secundárias de urticária ao frio. A causa mais frequentemente encontrada é a crioglobulinémia², primária ou secundária, nomeadamente a leucemia linfocítica crónica²⁷ e linfossarcoma¹⁷. A segunda causa são as doenças infecciosas: foram relatados casos de associação com mononucleose infecciosa^{28,33-37}, sífilis³⁸⁻⁴¹, rubéola⁵¹, varicela⁵², hepatite⁵³ e infecções respiratórias virais^{45,54}. A associação com vasculite leucocitoclástica sistémica foi descrita³⁵⁻³⁸. Aglutininas a frio e crioglobulinas são também ocasionalmente associadas com urticária ao frio⁴⁷. Alguns estudos relacionaram ainda com a ingestão de fármacos, tais como penicilina⁵⁵, contraceptivos orais⁵⁶ e griseofulvina⁵⁷.

A existência de um quadro clínico compatível com mononucleose infecciosa antecedendo o aparecimento da clínica de urticária e a existência de um padrão hematológico com linfocitose e presença de linfócitos atípicos e de uma serologia positiva para vírus Epstein-Barr, com EBV-VCA IgM, EBV-VCA IgG e EBNA positivos, permitem supor que a urticária ao frio em 2 das crianças estudadas seja provavelmente secundária a mononucleose infecciosa. O mecanismo pelo qual a mononucleose infecciosa desencadeia a urticária ao frio é desconhecido. Crioglobulinas e aglutininas a frio podem aparecer no decurso de uma mononucleose infecciosa e têm sido apontadas como eventuais factores causais. No entanto, Kaplan⁵⁸ que demonstrou a presença de crioglobulinas em 20 de 21 doentes estudados com mononucleose infecciosa, não encontrou em nenhum deles sensibilidade ao frio. Nas 2 crianças por nós estudadas não foram detectadas crioglobulinas. Mecanismos de auto-imunidade poderão explicar a associação do vírus Epstein-Barr, bem como de outros agentes infecciosos, com o aparecimento de urticária ao frio². Os dois casos clínicos de urticária ao frio secundária a mononucleose infecciosa apresentam algumas particularidades, tais como a idade dos doentes, a evolução da clínica de urticária e a gravidade das manifestações clínicas apresentadas. Os doentes estudados pertencem ao grupo etário pediátrico, contrariamente ao descrito na literatura onde predominam os adultos jovens³⁴⁻³⁷. A duração deste subtipo de urticária ao frio é habitualmente transitória (máxi-

mo de 7 semanas) e paralela ao curso clínico da mononucleose infecciosa. Pelo contrário, as crianças apresentadas têm uma evolução clínica muito mais prolongada, mantendo ainda sintomatologia, um deles com uma duração que perfaz já os 9 anos. Urticária e outras lesões cutâneas ocorrem em cerca de 5% dos doentes com mononucleose infecciosa^{59,60}, pelo que alguns autores levantam a hipótese de a sensibilidade ao frio nestes doentes ser mais frequente que a referida. Uma vez que a urticária ao frio do tipo III pode ser potencialmente fatal, nomeadamente por afogamento, é importante que os doentes que apresentem urticária e mononucleose sejam cuidadosamente avaliados quanto à sua sensibilidade ao frio.

O tempo necessário para o estímulo frio induzir a resposta positiva apresenta um valor preditivo quanto ao tipo de manifestação clínica apresentada³. Parece haver uma relação inversamente proporcional entre o resultado do teste e a gravidade do quadro clínico. Vários estudos indicam que as reacções sistémicas graves (tipo III), ocorrem mais frequentemente em doentes com teste do cubo de gelo positivo para 3 minutos ou menos de estimulação^{3,45}, como aliás se verificou também na amostra apresentada.

Relativamente aos doentes que obtiveram resposta positiva ao teste do cubo de gelo apenas aos 30 minutos de estimulação, leva a especular sobre a necessidade de alargar os tempos de estimulação com vista a não assumirmos como urticária ao frio atípica casos de urticária ao frio adquirida primária, pois a relação entre o teste de estimulação com frio e a gravidade clínica da situação não se mostrou nesta amostra, linear relativamente à relação entre o tempo de exposição ao estímulo e o aparecimento da sintomatologia.

A incidência de atopia na urticária ao frio é, segundo a maioria dos autores, semelhante à da população geral e os doentes atópicos não apresentam diferenças quanto à gravidade ou duração da sintomatologia^{2,45}. Nos doentes estudados, a associação a doença alérgica, e a presença de sensibilização a aeroalergénios comuns, parece ocorrer em frequência equivalente à da população em geral.

O objectivo principal do tratamento da urticária ao frio é a prevenção das reacções graves de choque, pelo

que as medidas de evicção, nomeadamente das actividades aquáticas, são fundamentais. Em relação à terapêutica medicamentosa, sendo conhecida a importância da histamina na patogénese, o controlo sintomático mais eficaz é geralmente obtido pelos anti-histamínicos H₁; fármacos deste grupo, tais como cetirizina e loratadina, com menores efeitos sedativos, elevada potência e acção rápida, são de primeira escolha⁶¹. A eficácia terapêutica do quetotifeno foi também documentada⁶²⁻⁶⁴, incluindo um estudo em dupla ocultação efectuado em crianças com urticária ao frio⁶⁵. A associação de antagonistas H₂ com H₁, bem como a doxepina, constituem outras alternativas terapêuticas^{66,67}. Doentes com clínica tipo II ou III, ou teste do cubo de gelo positivo após 3 minutos ou menos de estimulação, são candidatos a terapêutica profiláctica³.

O uso seriado do teste do cubo de gelo é recomendado para avaliação da eficácia da terapêutica instituída. A melhoria da resposta parece correlacionar-se com o aparecimento de tolerância à estimulação com frio^{2,3}.

Na quase totalidade dos casos, foi obtido controlo sintomático com alguma facilidade, apenas com recurso a um anti-histamínico H₁, em esquema posológico normalmente utilizado, o que condicionou também uma boa adesão terapêutica.

Quando o tratamento farmacológico não é eficaz, a indução de tolerância ao frio tem sido recomendada^{68,69}. Bentley-Phillips *et al*, sugerem a imersão das extremidades em água fria a 15° C por intervalos de 5 minutos, de hora a hora, até ao desaparecimento da urticária⁶⁹. São argumentos contra, o facto de se tratar de um processo muito demorado e da indução de tolerância desaparecer rapidamente se não se efectuar o esquema diariamente, razões que habitualmente levam a baixa adesão terapêutica⁷⁰. O mecanismo desta indução de tolerância é desconhecido, sugerindo-se que resulta da exaustão dos mediadores dos mastócitos⁷⁰. Outros autores, porém, em estudo com recurso a microscopia electrónica, contradizem esta hipótese, pois demonstraram manterem-se intactos os mastócitos obtidos por biópsia cutânea de um doente que realizou este esquema e se tornou tolerante ao frio⁷¹.

CONCLUSÃO

A urticária ao frio é habitualmente considerada benigna e auto-limitada. No entanto, reacções sistémicas graves podem ocorrer.

A amostra de casos clínicos apresentada, realça a importância do reconhecimento da urticária ao frio na criança, entidade clínica que também neste grupo etário se pode relacionar com formas clínicas graves, permitindo a educação e a instituição de terapêutica, fundamentais para a qualidade de vida destas crianças. A duração da doença no grupo pediátrico foi equivalente à dos adultos.

O diagnóstico de urticária ao frio é efectuado por teste de estimulação com frio, habitualmente o teste do cubo de gelo. A quantificação do resultado do teste do cubo de gelo é importante para a avaliação da gravidade da doença e da eficácia da terapêutica.

Confirma-se neste estudo uma boa resposta à terapêutica sintomática com anti-histamínicos H₁.

A urticária ao frio pode estar associada com algumas patologias graves, que é necessário investigar, tais como crioglobulinémia e doenças infecciosas.

Todos os doentes com urticária ao frio devem ser informados dos riscos associados com actividades aquáticas, para prevenir potenciais afogamentos, sendo extremamente importante a avaliação regular do limiar de tolerância.

BIBLIOGRAFIA

1. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A *et al.* Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. *Allergy* 1997; 52:504-13.
2. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:965-84.
3. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI *et al.* Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:417-23.
4. Bourdon H. Note sur l'urticaire intermittente. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1866; 3:259-62.
5. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, *et al.* In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55:394-402.
6. Kaplan AP. Mediators of urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:324-32.
7. Heavey DJ, Kobza-Black A, Barrow SE *et al.* Prostaglandin D₂ and histamine release in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:458-61.
8. Ormerod AD, Kobza Black A, Dawes J *et al.* Prostaglandin D₂ and histamine release in cold urticaria unaccompanied by evidence of platelet activation. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:586-9.
9. Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA *et al.* Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *N Engl J Med* 1985; 313:405-9.
10. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A *et al.* Tumor necrosis factor- α release during systemic reaction in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:501-9.
11. Wanderer AA, Grandel KE, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:259-86.
12. Sherman WB, Seeborn PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy* 1950; 21:414-23.
13. Wanderer AA, Maselli R, Ellis EF *et al.* Immunologic characterization of serum factors responsible for cold urticaria. *J Allergy* 1971; 48:13-22.
14. Akiyama T, Ushijima N, Anan S *et al.* A case of cold urticaria belonging to the IgE class. *J Dermatol* 1981; 8:139-43.
15. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R *et al.* Idiopathic cold urticaria: *in vitro* demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med* 1981; 305:1074-7.
16. Inoue S, Teshima H, Ago Y *et al.* Cold urticaria associated with immunoglobulin M serum factor. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:299-304.
17. Hauptmann G, Lang JM, North ML *et al.* Lymphosarcoma, cold urticaria, IgG monoclonal cryoglobulin, and complement abnormalities. *Scand J Haematol* 1975; 15:22-6.
18. Constanzi JJ, Coltman CA. Kappa chain precipitable immunoglobulin G associated with cold urticaria. I. Clinical observations. *Clin Exp Immunol* 1967; 2:167-78.
19. Villacorte GV. Immunologic studies in a case of acquired cold urticaria associated with cryoglobulinemia and allergic cutaneous vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 1970; 45:122.
20. Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M *et al.* Familial cold urticaria: a father and daughter with typical clinical and laboratory features. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:295-8.
21. Matthews CNA, Warin RP. Delayed cold urticaria. *Br J Dermatol* 1977; 97:32.
22. Back O, Larsen A. Delayed cold urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1978; 58:369-71.
23. Czarnetzki BM, Frosch PJ, Sprekeler R. Localized cold reflex urticaria. *Br J Dermatol* 1981; 104:83-7.

24. Ting S, Mansfield L. Localized cold-reflex urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:421.
25. Illig L, Paul E, Bruck K *et al*. Experimental investigations on the trigger mechanism of the generalized type of heat and cold urticaria by means of a climatic chamber. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 60:373-80.
26. Kaplan AP. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermatographism and systemic cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:453-6.
27. Rawnsley HM, Shelley WB. Cold urticaria with cryoglobulinemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 1968; 98:12-7.
28. Morrison JGL, Hull PR, Fourie E. Erythema elevatum diutinum, cryoglobulinemia, and fixed urticaria on cooling. *Br J Dermatol* 1977; 97:99-104.
29. Eady RAJ, Keahey TM, Sibbald RG *et al*. Cold urticaria with vasculitis: report of a case with light and electron microscopic, immunofluorescence, and pharmacological studies. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6:335-66.
30. Wanderer AA, Nuss DD, Tormey AD *et al*. Urticarial leukocytoclastic vasculitis with cold urticaria: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983; 119:145-51.
31. Soter NA, Mihm MC, Gigli I. Cellular kinetics of cutaneous angitis in a patient with cold urticaria and dermatographism. *Clin Res* 1975; 23:386.
32. Roszkiewicz J. The urticarial vasculitis syndrome in the course of cold urticaria. *Przegl Dermatol* 1985; 72:536-41.
33. Morais-Almeida M, Marinho S, Gaspar A, Arêde C, Loureiro V, Rosado-Pinto J. Cold urticaria and infectious mononucleosis in children. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32:382-5.
34. Tyson CJ, Czarny D. Cold-induced urticaria in infectious mononucleosis. *Med J Aust* 1981; 1:33-5.
35. Barth JH. Infectious mononucleosis (glandular fever) complicated by cold agglutinins, cold urticaria and leg ulceration. *Acta Dermatoven (Stockholm)* 1981; 61:451-2.
36. Lemanske RF, Bush RK. Cold urticaria in infectious mononucleosis. *JAMA* 1982; 247:1604.
37. Wu LYF, Wesko JW, Petersen BH. Cold urticaria associated with infectious mononucleosis. *Ann Allergy* 1983; 50:271-4.
38. Harris KE, Lewis T, Vaughan JM. Haemoglobinuria and urticaria from cold occurring singly or in combination: observations referring especially to the mechanism of urticaria with some remarks upon Raynaud's disease. *Heart* 1929; 14:305-36.
39. Rapaport J. Urticaria due to cold. *Arch Dermatol* 1957; 75:607-9.
40. Mandel EH. Diagnosis: paroxysmal cold hemoglobinuria? *Arch Dermatol* 1961; 84:880-1.
41. Ritzmann SE, Levin WC. Cryopathies: a review. *Arch Intern Med* 1961; 107:754-72.
42. Gorevic PD. Cryopathies: cryoglobulins and cryofibrinogenemia. In: Samter's Immunological Diseases. Ed: Frank MM, Austen KF, Claman HN *et al*. 5ª ed. Little, Brown 1995; 52:951-74.
43. Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:438-41.
44. Kurtz AS, Kaplan AP. Regional expression of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:272-3.
45. Neittaanmäki H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:636-44.
46. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH *et al*. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy* 1997; 52:678-9.
47. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol* 1976; 67:327-32.
48. Ting S. Cold-induced urticaria in infancy. *Pediatrics* 1984; 73:105-6.
49. Santaolalla-Montoya M, Martínez-Molero M, San Juan FS, Baeza ML, Alonso-Lebrero E, Zapatero-Remón L. Urticaria por frío: revisión de 12 casos. *Allergol Immunopathol* 2002; 30:259-62.
50. Lass N. Measurement of stomach acidity as a test for histamine release in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:195.
51. Kobacker JI, Parkhurst HJ. Cold urticaria following measles in three sisters. *JAMA* 1935; 105:662.
52. Fitzmaurice BT. Cold urticaria following chickenpox: report of a case. *Northwest Med* 1935; 34:443.
53. Clarke GH. Cold urticaria. *Arch Dermatol* 1969; 100:121.
54. Doeglas HMG, Rijntjen WJ, Schroder FP *et al*. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986; 114:311-8.
55. Fitzpatrick TB. Essential cold urticaria. *Arch Dermatol* 1963; 87:495-7.
56. Burns MR, Schoch DR, Grayzel AI. Cold urticaria and oral contraceptive. *Ann Intern Med* 1983; 98:1025-6.
57. Chang TW. Cold urticaria and photosensitivity due to Griseofulvin. *JAMA* 1965; 193:848-50.
58. Kaplan ME. Cryoglobulinemia in infectious mononucleosis: quantitation and characterization of the cryoproteins. *J Lab Clin Med* 1968; 71:754-65.
59. Cowdrey SC, Reynolds JS. Acute urticaria in infectious mononucleosis. *Ann Allergy* 1969; 27:182-7.
60. Africk JA, Halprin KM. Infectious mononucleosis presenting as urticaria. *JAMA* 1969; 209:1524-5.
61. Villas-Martinez F, Contreras FJ, Lopez-Cazana JM *et al*. A comparison of nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2:258-62.
62. St. Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy* 1985; 55:840-3.
63. Seropian E, Iamandescu IB, Filip V. Clinical and therapeutical aspects of cold urticaria. *Allergol Immunopathol* 1984; 12:303-11.
64. Huston DP, Bressler RB, Kaliner M *et al*. Prevention of mast cell desgranulation in patients with physical urticarias. *Ann Intern Med* 1986; 104:507-9.

65. 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; 13:29-35.
66. Sansom JE, Brooks J, Burton JL *et al*. Effects of H₁ and H₂ antihistamines on platelet-activating factor and bradykinin-induced inflammatory responses in human skin. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:33-7.
67. Neittaanmäki H, Myohanen T, Fraki JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepin. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:483-9.
68. Leigh IM, Ramsay CA, Calnan CD. Cold urticaria desensitisation. *Trans St. John's Hosp Derm Soc (London)* 1974; 60:40-2.
69. Bentley-Phillips CB, Kobza-Black A, Greaves MW. Induced tolerance in cold urticaria caused by cold-evoked histamine release. *Lancet* 1976; 2:63-6.
70. Black AK, Sibbald RG, Greaves MW. Cold urticaria treated by induction of tolerance. *Lancet* 1979; 2:964.
71. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:256-61.