

PATRICIA CRISTINA LOUREIRO DIONIGI

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM
PORTADORES DE URTICÁRIA CRÔNICA SEM OUTRAS MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS ASSOCIADAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em Medicina

SÃO PAULO - 2011

PATRICIA CRISTINA LOUREIRO DIONIGI

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM
PORTADORES DE URTICÁRIA CRÔNICA SEM OUTRAS MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS ASSOCIADAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em Medicina

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientadora – Profa. Dra. Wilma Carvalho Neves Forte

SÃO PAULO – 2011

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Dionigi, Patrícia Cristina Loureiro

Caracterização das alterações laboratoriais em portadores de urticária crônica sem outras manifestações clínicas associadas./ Patrícia Cristina Loureiro Dionigi. São Paulo, 2011.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Wilma Carvalho Neves Forte

1. Urticária 2. Doença crônica 3. Autoanticorpos 4. Autoimunidade 5. Hepatite C 6. Tuberculose

“Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe provando o contrário.”

(Albert Einstein)

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, pela proteção.

À Profa. Dra. Wilma Carvalho Neves Forte pela amizade e pelo carinho.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, por proporcionarem a realização desse trabalho.

À equipe do Laboratório de Imunologia, Tainá, Ademir e Andrelita, pelo auxílio técnico e amizade.

Aos membros da Secretaria da Pós-Graduação, nas pessoas de Mirtes e Daniel, pelas orientações e pela paciência em todos os momentos.

À Maria da Conceição, mais que amiga, pelo apoio sem o qual não conseguiria concluir este trabalho.

Aos pacientes que são sem dúvida, os grandes mestres, que permitem o aprimoramento e a busca por novos conhecimentos na medicina.

Aos meus pais Vera e Atílio, que me deram o primeiro impulso para que eu chegasse onde estou hoje.

Aos meus irmãos Nelson e Raquel que estiveram ao meu lado durante toda esta trajetória, com apoio e força incondicionais.

Ao meu irmão Sérgio, que mesmo longe, sei que torce muito por mim e está sempre em meu coração.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Th1 – Linfócitos T helper 1

Th2 – Linfócitos T helper 2

FCεRI- Receptor de alta afinidade para IgE

ER – Receptores de Estrógeno

Bcl-2 – *B cell lymphoma protein 2*

HCV – Vírus da Hepatite C

HCB – Vírus da Hepatite B

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

ICAM 1 – Molécula da Adesão Intercelular 1

VCAM 1 – Molécula da Adesão de Célula Vasculare 1

TNF – Fator de Necrose Tumoral

G-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos

ASLO – Anti- Estreptolisina O

PPD – Derivado Proteico Purificado

BK – Bacilo de Koch

FAN – Fator Anti-Núcleo

TRH – Hormônio Estimulador de Tireotrofina

TSH – Hormônio Tireo-Estimulante

tMC – Triptase positiva/ quimase negativa

tcMC – Triptase positiva/ quimase positiva

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Definição.....	2
1.2 - Classificação.....	3
1.3 -Classificação Etiológica das Urticárias Crônicas.....	3
1.4 – Características Clínicas.....	5
1.5 – Etiopatogenia.....	5
1.5.1 – Mastócitos.....	6
1.5.2 –Estrutura e função do receptor Fc para IgE.....	9
1.5.3 –Eosinófilos.....	9
1.5.4 – Basófilos.....	11
1.5.5 –Citocinas.....	11
1.5.6 – Sistema Complemento.....	13
1.5.7 – Sistema Coagulação.....	14
1.5.8 –Imunidade Celular.....	15
1.5.9 – Autoanticorpos.....	15
2 - OBJETIVO.....	19
3 - CASUÍSTICA E MÉTODO.....	21
3.1 – Casuística.....	22
3.2 – Método.....	22
3.3 - Questões Éticas e Método Estatístico.....	24
4– RESULTADOS.....	26
5– DISCUSSÃO.....	37

5.1 – Alterações laboratoriais sugestivas de doenças infecciosas.....	38
5.1.1 – Sorologias reagentes para lues, <i>Toxocara cannis</i> , <i>Epstein-Baar</i> vírus, hepatite B e hepatite C.....	39
5.1.2 - PPD forte reator.....	41
5.1.3 – Positividade para <i>Helicobacter pylori</i>	42
5.1.4 – Urocultura positiva.....	42
5.1.5 – Alterações das imagens radiológicas.....	43
5.1.6 – Positividade no parasitológico de fezes.....	44
5.1.7 – Títulos aumentados de Estreptolisina O.....	44
5.2 – Alterações laboratoriais sugestivas de autoimunidade.....	45
5.2.1 – Aumento de anticorpos antitireoideanos.....	45
5.2.2 – Fator antinúcleo reagente/ fator reumatoide aumentado.....	47
5.3 – Alterações laboratoriais sugestivas de distúrbios imunológicos.....	48
5.4 – Urticária crônica e uso de contraceptivo oral.....	49
5.5 – Alterações laboratoriais sugestivas de neoplasia.....	50
5.6 – Positividade dos testes cutâneos de hipersensibilidade tipo 1.....	51
5.7 – Ausência de alterações laboratoriais.....	52
5.8 – Considerações finais.....	53
6 – CONCLUSÕES.....	54
7 – ANEXOS.....	57
8 – Referências bibliográficas.....	61
FONTES CONSULTADAS.....	68
RESUMO.....	70

ABSTRACT.....	72
LISTAS E APÊNDICES.....	74

1 - INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

1.1-DEFINIÇÃO

A urticária caracteriza-se pelo aparecimento transitório de pápulas pruriginosas eritematosas subcutâneas e/ou intradérmicas, resultantes do extravazamento de plasma através de vênulas pós-capilares (1,2). As lesões urticariformes são eritematopapulosas, isoladas ou agrupadas, fugazes, geralmente circulares, de bordas elevadas e centro claro, podendo variar de forma e tamanho. As lesões ocorrem em qualquer região da pele e das mucosas, sendo consequentes à vasodilatação e ao edema da derme superficial, com aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular(1) e são geralmente associadas a prurido intenso (3).

O angioedema ou edema de Quincke atinge a derme profunda, o tecido celular subcutâneo ou submucoso, podendo comprometer o tecido conjuntivo (2,3) e é resultado de um aumento local da permeabilidade vascular que pode acometer orofaringe, trato gastrointestinal e genitais (1).

Nos casos crônicos, a urticária pode ocorrer em cerca de 50% dos casos, urticária com angioedema em cerca de 40% e angioedema sem urticária em cerca de 10% (1).

O principal achado na urticária é a ativação de mastócitos que resulta na liberação de histamina e de outros mediadores inflamatórios (1).

A urticária é uma manifestação clínica comum e heterogênea sendo facilmente reconhecida pelos pacientes e pelos médicos. Entretanto, é altamente complexa quando são consideradas as manifestações clínicas, as causas e as terapias (2).

1.2-CLASSIFICAÇÃO

Na forma aguda os episódios duram de poucos dias até seis semanas, sendo o fator etiológico identificado na maioria das vezes. É estimado que 10 a 20 % da população possa ter um episódio de urticária aguda em algum momento da vida (2). Causas comuns de urticária aguda incluem alimentos, medicamentos, infecções principalmente virais e reações a himenópteros (4,5).

Na urticária crônica as lesões estão presentes diariamente ou quase diariamente (2 a 3 vezes na semana), permanecem menos de 24 horas por um período superior a seis semanas (7,8). Casos de pacientes com episódios intermitentes de urticária/angioedema agudos que duram horas ou dias e recorrem por meses ou anos também são considerados como crônicos (1). A urticária crônica acomete cerca de 0,1% a 3% da população geral, podendo ser grave e de difícil controle (4).

Pelo menos 20% dos pacientes com urticária crônica com sintomas graves permanecem sintomáticos por pelo menos dez anos após a primeira manifestação. A duração da urticária crônica está relacionada com a gravidade clínica, presença de angioedema e anticorpos tireoideanos positivos (1).

1.3 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DAS URTICÁRIAS CRÔNICAS

As urticárias crônicas são classificadas, de acordo com a *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (2007), em (1):

- **Idiopáticas:** quando o fator etiológico não consegue ser identificado, após a exclusão das diferentes causas etiológicas. Cerca de 40 a 50% dos casos o mecanismo permanece desconhecido.
- **Autoimunes:** abrange cerca de 30 a 50% dos casos de urticária crônica e pode ser associada com outras condições autoimunes, como tireoidites, hiperparatireoidismo entre outras.
- **Estímulos Físicos:** por pressão, ao frio, solar, aquagênica, colinérgica e dermatografismo. As lesões geralmente ocorrem minutos após o estímulo físico sobre a pele e em geral, desaparecem depois de duas horas. Ocorre liberação direta de mediadores das células mastocitárias.
- **Induzidas por drogas:** anti-inflamatórios não hormonais, bloqueadores neuromusculares, sulfas, vancomicina, contrastes, opioides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, hormônios exógenos como estrógeno e progesterona.
- **Secundárias a infecções bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias,** podendo ocorrer por ativação do complemento através da formação de complexos imunes.
- **Paraneoplásicas:** as urticárias podem ser um indício de neoplasias, e são relacionadas principalmente à doenças linfoproliferativas.
- **Alérgicas:** por contato com agentes físicos como látex, cosméticos, borracha, plantas, lã, pelos de animais e por hipersensibilidade IgE mediada.
- **Deficiências do inibidor de C1: angioedema hereditário:** de causa genética, com diminuição de C4 e do inibidor de C1 esterase.

1.4 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A urticária crônica atinge principalmente indivíduos de meia idade, do gênero feminino, na proporção de quatro para um (6). Aproximadamente 50% dos pacientes apresenta a doença por pelo menos um ano e 20% por mais de 20 anos (2).

Alguns pacientes podem apresentar sintomas que sugerem evolução para anafilaxia, como cólicas abdominais, diarreia, taquicardia, hipotensão arterial, dispneia e alterações neurológicas. Doenças sistêmicas como infecções, neoplasias e doenças reumatológicas devem ser investigadas quando o paciente relata sinais como febre, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia (2).

A urticária crônica influencia diretamente a qualidade de vida do paciente levando a distúrbios do sono, isolamento social, alterações nas emoções e dificuldades nas atividades diárias. (3,4,9).

1.5- ETIOPATOGENIA

A principal célula efetora da urticária crônica e do angioedema é o mastócito da derme e das mucosas, que leva à desgranulação e liberação de vários mediadores, sendo a histamina o principal (1). São produzidos também mediadores como leucotrienos e prostaglandinas contribuindo para as respostas da fase inicial e da fase tardia, com extravasamento de fluidos para tecidos superficiais(1).

O mecanismo básico para a compreensão da etiopatogenia da urticária crônica consiste na tríplice reação de Lewis: eritema inicial pela dilatação capilar, resposta secundária produzida por uma dilatação arteriolar mediada por reflexos nervosos axonais e a urtica causada pelo

extravazamento de fluido do espaço intravascular para o extravascular, por aumento da permeabilidade vascular (2).

A liberação de citocinas e fatores quimiotáticos ativados e o recrutamento de moléculas de adesão, tanto em células em migração como em células endoteliais, são responsáveis pelo recrutamento de vários tipos celulares (10)

O processo inicial consiste na migração transendotelial dos leucócitos do sangue para os sítios teciduais de inflamação. A migração ocorre com a adesão dos leucócitos às moléculas de adesão celular, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão de célula vascular-1 (VCAM-1) e selectinas, que são reguladas por várias citocinas como IL-1 α , IL-4, IL-13 e TNF (11). A interação entre selectinas e integrinas medeia a migração transendotelial, incluindo o rolamento através da superfície da célula endotelial, sua firme adesão e sua transmigração (10).

1.5.1- MASTÓCITOS

Os mastócitos são considerados os protagonistas nos casos de urticária e angioedema crônicos (11).

Os mastócitos derivam de células progenitoras oriundas da medula óssea. Os progenitores migram para os tecidos periféricos como células imaturas e sofrem diferenciação *in situ*. Os mastócitos maduros são encontrados em todo o corpo, predominantemente nos vasos sanguíneos, nervos e regiões sub-epiteliais, além de estarem presentes nos órgãos linfoides.

Ao microscópio, os mastócitos humanos variam em forma e possuem núcleos redondos, com grânulos ligados por membrana e corpos lipídicos no citoplasma. Esses grânulos contêm proteoglicanas ácidas que se ligam a corantes básicos.(12)

Existem dois subconjuntos principais de mastócitos que diferem por localização anatômica, conteúdo de grânulos e por atividade. Um subconjunto é identificado com mais frequência pela presença de triptase e não de outras proteases neutras nos grânulos (mastócitos triptase positiva/quimase negativa). Este subgrupo predomina na mucosa intestinal e nos espaços alveolares dos pulmões. O segundo subconjunto é identificado pela presença de várias proteases neutras nos grânulos, incluindo triptase, quimase, protease semelhante à catepsina G e carboxipeptidase (mastócitos triptase positiva/quimase positiva). Este subconjunto é encontrado principalmente na pele e submucosa intestinal. (12)

A diferenciação de mastócitos decorre de influências do microambiente. Estudos mostram que as peles lesionadas de pacientes com urticária crônica apresentam um número total aumentado de células mastocitárias, particularmente células triptase positivas/quimase negativas, em áreas de pele sem lesões de um paciente portador de urticária crônica, comparadas a áreas de controles saudáveis (13).

Os mastócitos podem produzir citocinas, sugerindo que a ativação das células mastocitárias possam contribuir com o desenvolvimento da fase tardia da reação alérgica (13).

As citocinas e os produtos sintetizados por mastócitos, como as proteases, são diferentes nos dois subtipos de mastócitos: tcMCs produzem principalmente IL-4 e numa quantidade maior do que tMCs, os quais sintetizam IL-5 e IL-6, o que leva ao recrutamento e ativação de eosinófilos, basófilos, células T e à manutenção do processo inflamatório (13).

Os mastócitos podem ser ativados por ligação de FcεRI à moléculas de IgE antígeno específicas. Sua ativação resulta em três tipos de respostas biológicas: secreção do conteúdo pré-formado de seus grânulos por um processo de exocitose, síntese e secreção de mediadores

lipídicos e síntese e secreção de citocinas. Estas respostas iniciam uma cascata de sinalização nos mastócitos envolvendo a proteína tirosina-quinase. (12)

Várias substâncias biológicas podem ativar diretamente os mastócitos independente da reação à IgE alérgeno-específica, como união a compostos polibásicos, peptídeos, quimiocinas, anafilatoxinas derivadas do complemento, especialmente C5a, que se unem a receptores específicos nos mastócitos e estimulam a desgranulação (12).

Muitos neuropeptídeos como a substância P, a somatostatina e o peptídeo intestinal vasoativo, induzem a liberação de histamina pelos mastócitos neuroendócrinos. Nessas reações, a lesão da borda da placa da urticária é, em parte, atribuída à ação do sistema nervoso. (12)

As funções efetoras dos mastócitos são mediadas por mediadores solúveis liberados por células ativadas. Esses mediadores podem ser divididos em pré-formados, que incluem aminas biogênicas e macromoléculas granulares, e em neoformados, derivados de lipídios e citocinas (12).

O principal mediador pré-formado produzido pelo mastócito é a histamina. O espectro clínico, o padrão de evolução das lesões e a resposta ao tratamento convencional indicam que outros mediadores, incluindo prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e quimiocinas contribuam para o polimorfismo clínico e para a evolução variável da urticária (10,11).

A histamina atua ligando-se aos receptores de células-alvo. As ações da histamina tem meia-vida curta, pois é rapidamente removida do meio extracelular por sistemas de transporte específicos para aminas. Ao se ligar a receptores celulares, a histamina dá início a eventos intracelulares, que provocam alterações diversas em diferentes tipos celulares. A ligação da histamina ao endotélio provoca a contração celular, levando ao extravazamento de plasma para os tecidos. A histamina também estimula as células endoteliais a sintetizarem relaxantes

vasculares para as células dos músculos lisos, como a prostaciclina I₂ e o óxido nítrico, que provocam vasodilatação (12).

1.5.2 – ESTRUTURA E FUNÇÃO DO RECEPTOR Fc PARA IgE

Cada molécula de FcεRI é composta de uma cadeia mediadora da adesão do ligante, de uma cadeia β e duas cadeias γ responsáveis pela sinalização. A porção extracelular aminoterminal da cadeia α inclui dois domínios semelhantes à imunoglobulina, que formam o sítio de ligação para IgE. A cadeia β do FcεRI, que cruza a membrana quatro vezes, contém um único local imunorreceptor de ativação à base de tirosina, na terminação de carboxila do citoplasma. Os dois polipeptídios idênticos da cadeia γ estão unidos por uma ligação de dissulfeto e são homólogos à cadeia δ do complexo de receptores de antígenos das células T (TCR). A cadeia γ do FcεRI atua como a subunidade de sinalização para FcγRI, FcγRIIIA e FCαR, recebendo a denominação cadeia γ de FcR. A fosforilação por tirosina dos imunorreceptores de ativação à base de tirosina das cadeias β e γ inicia os sinais do receptor, necessários para a ativação dos mastócitos (12).

Outro receptor para IgE é o FcεRII ou CD23 (CD23a e CD23b), uma proteína relacionada às lecitinas dos mamíferos e cuja afinidade com a IgE é mais baixa que aquela do FcεRI. O CD23a é encontrado em células B e o CD23b é encontrado em células T, células de Langerhans, monócitos, macrófagos e eosinófilos (12).

1.5.3- EOSINÓFILOS

Os eosinófilos são granulócitos derivados da medula óssea e existem em abundância nos infiltrados inflamatórios de reações tardias, contribuindo para vários processos patológicos em

doenças alérgicas. Os eosinófilos estão presentes normalmente em tecidos periféricos, em especial nos revestimentos mucosos dos tratos gastrintestinal, respiratório e geniturinário, podendo se proliferar mediante recrutamento no ambiente da inflamação (12).

Os eosinófilos de pacientes com urticária crônica apresentam aumento da expressão de receptores de superfície de baixa afinidade ($Fc\epsilon RII\alpha$ CD23), os quais se unem à IgE e desencadeiam reação urticariforme através da liberação de mediadores (7,8).

As citocinas produzidas por células Th2, em especial a IL-5, promovem a ativação de eosinófilos e seu recrutamento para os sítios de inflamação das reações tardias, promovendo a liberação do conteúdo granular do eosinófilo. A IL-5 ainda aumenta a maturação de eosinófilos a partir de precursores da medula óssea. O recrutamento e a infiltração de eosinófilos, além da IL-5, dependem de várias quimiocinas, como a eotaxina e a proteína-5 quimiotática de monócitos, que são produzidas pelas células epiteliais nos sítios das reações alérgicas. Além disso, os componentes do complemento C3a e C5a, em especial C5a e os mediadores lipídicos PAF e LTB4 produzidos por mastócitos, atuam como quimiotáticos para eosinófilos (14,15).

Os eosinófilos liberam proteínas granulares que são tóxicas aos organismos parasitários e podem lesar tecidos normais. Os eosinófilos podem eliminar microrganismos por citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Durante tal processo, os eosinófilos aderem-se aos microrganismos revestidos por IgE ou IgA e liberam o conteúdo granular sobre os microrganismos (12).

Os eosinófilos ativados, assim como os mastócitos e os basófilos, produzem e liberam mediadores lipídicos, incluindo PAF, prostaglandinas e leucotrienos (12).

1.5.4-BASÓFILOS

Os basófilos são tipos de granulócitos circulantes (representam menos que 1% dos leucócitos circulantes) derivados da medula óssea e apresentam similaridades funcionais e estruturais com os mastócitos. Contém grânulos com mediadores inflamatórios semelhantes aos dos mastócitos. Expressam receptor Fc de alta afinidade para IgE (FcεRI) (12).

Os basófilos que são recrutados para os locais dos tecidos em que o antígeno está presente podem contribuir para as reações de hipersensibilidade imediata (12).

Vários estudos apoiam o papel dos basófilos na patogenia da urticária crônica, com o aumento da expressão e ativação de marcadores como CD203c (11). Os basófilos são encontrados tanto em pele acometida por lesões de urticária como em áreas de pele sã, o que sugere que a diminuição de basófilos no sangue possa estar relacionada ao ativo recrutamento de basófilos para a pele (14,16).

A ativação de basófilos é feita por estimulação do receptor FcεRI (16). A desgranulação de eosinófilos pode levar a uma desgranulação secundária de basófilos como resultado da liberação da proteína básica principal eosinofílica (8).

1.5.5- CITOCINAS

As citocinas, mediadores peptídicos produzidos por várias células, podem agir de diferentes formas: liberar histamina, induzir a expressão de moléculas de adesão pelo endotélio das vênulas pós-capilares e estimular células B produtoras de autoanticorpos (2,3,4).

As citocinas circulantes estão relacionadas com a perpetuação do processo autoimune celular e humoral (2). Um perfil de citocinas Th2 está presente em reações cutâneas de fase

tardia, enquanto que em lesões de urticária crônica estão presentes tanto o padrão de citocinas Th2, como IL-4 e IL-5, quanto de Th1, como IFN γ (15,17).

A IL-2, citocina essencial para a ativação de linfócitos T e B está aumentada em pacientes com urticária crônica (18).

Níveis séricos aumentados de IL-4 em pacientes com urticária crônica evidenciam a ativação de linfócitos, basófilos e mastócitos (8,15).

O aumento dos níveis de IL-10 detectado em pacientes com urticária crônica que apresentam teste do soro autólogo positivo, pode ser consequência de um aumento sistêmico de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-12. Essa observação é sustentada pela correlação positiva entre IL-10, TNF- α , IL-1 β e IL-12 em portadores de urticária crônica, mas não em indivíduos saudáveis. Estas citocinas pró-inflamatórias podem levar a um aumento da regulação da expressão de IL-10, como observado em certas desordens inflamatórias (18).

A citocina pró-inflamatória IL-17 tem sido relacionada a doenças autoimunes, inflamatórias, e à urticária crônica. A produção de IL-17 está associada a células T e é considerada elo entre o sistema imunológico inato e adaptativo (18). A IL-17 induz à produção de vários mediadores inflamatórios, incluindo IL-6, proteínas de fase aguda de inflamação, G-CSF, prostaglandina E2 e pode agir sinergicamente com o TNF- α (18).

A IL-18 é considerada um importante fator liberador de histamina, pois altos níveis séricos de IL-18 foram encontrados em portadores de urticária crônica idiopática grave, com teste do soro autólogo positivo (18).

A IL-31 está relacionada com o prurido cutâneo e seus níveis são significativamente maiores em pacientes com urticária crônica do que em controles saudáveis. A IL-31 é produzida por linfócitos T ativados; como na urticária crônica observa-se um aumento na

circulação das células T CD4+, estas células são consideradas fonte de produção de IL-31 nos pacientes com urticária crônica. (19)

O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) está aumentado na urticária crônica e promove o aumento da expressão de moléculas de adesão em células endoteliais (20).

1.5.6- SISTEMA COMPLEMENTO

O significado do complemento na patogenia da urticária crônica foi inicialmente observado quando, *in vitro*, o soro adicionado à anti-Fc ϵ RI e com depleção de complemento foi incapaz de liberar histamina de células mastocitárias (21).

O componente C5a do complemento desempenha um papel importante na liberação de histamina (15,22).

A ativação do sistema complemento leva à produção de anafilatoxinas C5a e C3a, que induzem à desgranulação mastocitária (21,22). Pode resultar na formação de complexos imunes, como na hepatite C, hepatite B e em outras infecções virais e parasitárias (1).

A ativação do complemento, com a formação de C5a, é importante não apenas por ativar mastócitos da derme mas também porque o componente C5a do complemento é quimiotático para neutrófilos e eosinófilos, levando ao acúmulo destas células nas lesões cutâneas. Sendo assim, o componente C5a do complemento desempenha importante papel na amplificação do processo inflamatório (4,6,22).

A ativação do componente C5a do complemento podem liberar histamina de mastócitos e basófilos através de autoanticorpos anti-Fc ϵ RI. Sangue de pacientes com deficiência de complemento mostram comprometimento na liberação de histamina pelos mastócitos, o que não se observa em indivíduos sem tal deficiência (15,22,23).

1.5.7- SISTEMA COAGULAÇÃO

Na fisiopatologia da urticária crônica a trombina causa aumento da permeabilidade vascular e ativação dos mastócitos levando à desgranulação (24).

Evidências de um possível envolvimento da cascata da coagulação na patogenia da urticária crônica têm sido relatadas, mostrando que os pacientes com urticária crônica apresentam níveis séricos elevados de fragmentos 1 e 2 da protrombina (F1+2) - um polipeptídeo que é liberado na circulação durante a ativação da protrombina em trombina pela ativação do Fator X. Os níveis plasmáticos dos Fragmentos 1+2 estão relacionados com a gravidade da urticária. Os achados encontrados sugerem que a urticária crônica esteja associada à produção de trombina e que a gravidade da doença esteja relacionada à quantidade de trombina produzida, assim como ocorre na cicatrização de lesões de vasos, na revascularização e no remodelamento tecidual (24).

Pacientes com urticária crônica apresentam ativação do Fator Tecidual (FT) da cascata da coagulação e pacientes com urticária grave apresentam aumento dos valores séricos do D-dímero. Tanto os níveis plasmáticos de F1+2 como de D-dímero estão aumentados durante a fase aguda dos quadros graves de urticária crônica e tornam-se completamente normais após a remissão da urticária (8,24).

Foi demonstrado que o Fator Tecidual (FT) é expresso por eosinófilos presentes no infiltrado inflamatório de lesões cutâneas da urticária, sugerindo-se que o FT facilite a migração transendotelial inicial dos eosinófilos para o sítio de inflamação. A ativação do FT resulta na produção de trombina que, em modelos experimentais, induz a edema através de aumento da

permeabilidade vascular por um efeito direto nas células endoteliais e indireto por liberação de mediadores inflamatórios relacionados à trombina (24).

1.5.8- IMUNIDADE CELULAR

As células T ativadas provocam desgranulação dos mastócitos. As células CD4+ e outras células inflamatórias, como mastócitos, fagócitos polimorfonucleares neutrofílicos e mononucleares sintetizam metaloproteinases que são enzimas que degradam a matriz extracelular facilitando a transmigração celular (11).

A ativação de células T resulta na liberação de citocinas, as quais atuam em outros tipos de células efectoras. Estudos mostram que existe uma expressão aumentada de CD40L, juntamente com aumento da expressão de bcl-2 nas células B e T, indicando um fenótipo de ativação celular (11,18).

Na biópsia de pele na urticária crônica, além do edema da derme e da epiderme, observa-se um infiltrado inflamatório perivascular de vênulas pós-capilares que é misto, com presença de células mononucleares e, nos casos de urticária crônica idiopática, predomínio de células CD4+, que levam à produção de mediadores inflamatórios, bem como o aumento da expressão de moléculas de adesão e TNF- α por células endoteliais e epiteliais, levando à amplificação da resposta inflamatória (25).

1.5.9- AUTOANTICORPOS

O mecanismo da urticária crônica pode ser também resultante da ligação de autoanticorpos da classe IgG à IgE ou ao receptor Fc ϵ RI em cerca de 40 a 60% de crianças e adultos (1). Este fenômeno se dá através da ativação mastocitária decorrente da ligação de

imunocomplexos circulantes aos receptores para IgM ou IgG (Fc μ e Fc δ 1) na membrana dos mastócitos e pela liberação de histamina pelos mastócitos induzida por linfócitos T (4,6,26).

Aproximadamente 30 a 40% dos portadores de urticária crônica apresentam anticorpos IgG circulantes direcionados à subunidade α do receptor de IgE, a qual ativa a liberação de histamina de basófilos e mastócitos (21,23,27). Em adição, 5 a 10% dos pacientes apresentam IgG anti-anticorpo para IgE. Uma percentagem desconhecida de pacientes apresenta anticorpos contra IgE e contra o receptor Fc ϵ RI α (21,28). Pacientes com autoanticorpos anti-Fc ϵ RI liberadores de histamina circulante e/ou autoanticorpos anti-IgE apresentam quadros mais graves de urticária crônica (23,27).

Vários estudos sugerem a existência de autoanticorpos do tipo IgG anti-Fc ϵ RI α e em menor proporção anti-IgE (26,29). Alguns trabalhos observaram que os autoanticorpos IgG específicos para a subunidade α dos receptores de alta afinidade para IgE podem ser considerados os principais mediadores na urticária crônica. Estes autoanticorpos são detectados em cerca de 25% dos pacientes com urticária crônica. Os anticorpos anti-Fc ϵ RI e anti-IgE são capazes de se unir aos receptores de Fc ϵ RI, induzindo a ativação de mastócitos e basófilos com liberação de histamina e de outros mediadores pró-inflamatórios (6,26). Estes autoanticorpos também podem ativar a cascata do complemento, resultando na produção de anafilotoxinas C3a e C5a (6,26).

Autoanticorpos não funcionais ou não liberadores de histamina e não ativadores de complemento têm sido detectados no soro de pacientes com doenças autoimunes. Estes autoanticorpos foram caracterizados como IgG2 e IgG4 (30). Em contraste, autoanticorpos liberadores de histamina e ativadores de complemento são principalmente IgG1 e IgG3 (4,6,10,15,26,27,28,29,30). Assim, a presença de anticorpos funcionais parece ter papel

importante na patogenia da urticária crônica em uma parcela considerável de pacientes, principalmente nos relacionados com autoimunidade (30).

O mecanismo de liberação de histamina induzido por autoanticorpos é diferente daquele em que a liberação de histamina é induzida por alérgenos, anticorpos do tipo anti-IgE e por alguns fatores liberadores de histamina, uma vez que não depende da presença de IgE na superfície de mastócitos e basófilos, não competindo com a IgE pelos receptores (28).

A inativação do complemento sérico e o bloqueio dos receptores de complemento inibem a liberação de histamina por basófilos, sugerindo a interação de FcεRI e receptor de complemento (26,27).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a desgranulação de mastócitos por autoanticorpos IgG em pacientes com urticária crônica autoimune depende da ativação da via clássica do complemento (1).

Outros autoanticorpos - anticorpos antinucleares, anticorpo anticélula parietal, anticorpo antifator intrínseco, anticorpo antiadrenal – foram observados em portadores de urticária crônica, sugerindo associação com outras condições autoimunes (11).

Em pacientes com urticária crônica, um grupo de autoanticorpos contra receptores de baixa afinidade para IgE-FcεRII (CD23) também é descrito, induzindo à desgranulação de mastócitos indiretamente pela liberação da proteína básica principal dos eosinófilos (6,11).

O teste cutâneo do soro autólogo é associado a anticorpos anti-FcεRI liberadores de histamina, sendo que estes anticorpos não são encontrados em indivíduos saudáveis ou em portadores de urticárias físicas. Na urticária crônica idiopática o teste do soro autólogo tem uma positividade entre 30 e 40%, sugerindo um possível mecanismo autoimune (7).

A urticária crônica muitas vezes aparece como manifestação de várias doenças sistêmicas, sendo a causa alérgica pouco frequente. É ainda uma condição que limita a qualidade de vida do paciente. Assim, torna-se de fundamental importância a abordagem clínica e laboratorial detalhada do portador de urticária crônica, na tentativa de buscar manifestações associadas que levem a um tratamento precoce e a um melhor prognóstico do paciente.

2 – OBJETIVO

2 – OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo a caracterização das alterações laboratoriais em portadores de urticária crônica que podem diagnosticar doenças associadas sem outras manifestações clínicas.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODO

3 - CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 – CASUÍSTICA

Foram avaliados os prontuários de 98 pacientes acompanhados no Setor de Alergia e Imunodeficiências do Hospital Central do Departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de 2000 a 2007.

Utilizaram-se como critérios de inclusão: indivíduos com lesões urticariformes diárias, por período maior do que seis semanas, baseando-se na história clínica e exame físico. Os pacientes procuraram o Setor de Alergia com suspeita de urticária crônica alérgica, sem outras manifestações clínicas que sugerissem outras doenças. Todos os pacientes estudados apresentavam quadro de urticária crônica há mais de seis meses.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com história de urticária aguda, lesões cutâneas por reações adversas a medicamentos e vasculites, de acordo com história clínica e exame físico.

3.2 – MÉTODO

Os exames laboratoriais dos 98 pacientes foram realizados no Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e no Laboratório Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Os critérios para solicitação de exames basearam-se inicialmente na faixa etária e gênero do paciente, visto não apresentarem manifestações clínicas de outras doenças além da urticária crônica, no início da investigação. A sequência dos exames solicitados seguiu a anamnese, os antecedentes pessoais, familiares e epidemiológicos.

Ao final do estudo, todos os 98 pacientes haviam realizado os exames laboratoriais propostos.

Assim, foram solicitados para os 98 pacientes: hemograma, sedimento urinário, urocultura quando leucócitos na urina acima de 10000/mm³, parasitológico de fezes, títulos de ASLO, PPD, imunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM e IgE total), testes cutâneos de hipersensibilidade tipo 1 para alérgenos específicos, estudos radiológicos de tórax e de seios da face. Foram solicitados aos 98 pacientes hormônios tireoideanos e exames relacionados com autoimunidade: fator antinúcleo (FAN), fator reumatoide, anticorpos antitireoideanos. Doenças infecciosas também foram investigadas através de sorologias (HIV, hepatites B e C, lues, mononucleose, citomegalovirus) para todos os pacientes.

Os testes cutâneos de hipersensibilidade tipo 1 para alérgenos específicos foram realizados com extratos padronizados (*IPI-ASAC*), com controle positivo (histamina) e controle negativo (solução fisiológica a 0,9%) para inalantes e alimentos. Os extratos foram colocados no antebraço dos pacientes e foi realizada a punção. A leitura foi feita após vinte minutos, medindo-se o diâmetro das pápulas em milímetros e comparando-os aos controles positivo e negativo.

No caso de suspeita de paciente com urticária crônica de início após o uso de contraceptivo oral, foi suspenso o contraceptivo, com reintrodução do mesmo e observação da evolução da urticária crônica. Em tal paciente também foram realizados os demais exames laboratoriais propostos na investigação.

Em apenas alguns dos pacientes foram solicitados outros exames. Assim, em pacientes com PPD forte reator foram solicitados a pesquisa de *Bacilo de Koch* (BK) no escarro e o estudo radiológico de tórax; em pacientes com eosinofilia ao hemograma foi solicitada sorologia para toxocaríase; em pacientes com diminuição de IgG sérica total foram solicitadas subclasses de

IgG; foi realizada endoscopia digestiva alta com pesquisa para *Helicobacter pylori* em pacientes que, durante o seguimento relataram antecedentes de doença dispéptica; em paciente que apresentavam antecedentes de dermatofitoses foram solicitados subpopulações de linfócitos; em um paciente com antecedente de trombose venosa profunda foi solicitado anticoagulante lúpico; em três pacientes com relato de piora da urticária crônica ao frio foi solicitado crioprecipitado.

Conforme anamnese, exame físico e resultados de exames complementares foram aventadas as hipóteses de diferentes doenças sistêmicas. Os pacientes foram então encaminhados para as diferentes especialidades, onde os diagnósticos foram confirmados e receberam tratamentos específicos. Todos os pacientes, alguns mesmo sendo acompanhados em outras especialidades, continuaram com consultas periódicas no Setor de Alergia e Imunodeficiências da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo para observação e orientação da urticária crônica.

3.3 - QUESTÕES ÉTICAS E MÉTODO ESTATÍSTICO

O protocolo do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sendo aprovado sob o protocolo n°239/08.

Foram apresentadas as variáveis qualitativas em termos de frequências absolutas e relativas. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas medidas resumo. A associação entre variáveis qualitativas (alterações laboratoriais e gênero) foi calculada através do teste do Qui-quadrado. Para comparar as variáveis quantitativas (idade) em relação às qualitativas (alterações laboratoriais) foi utilizado o modelo de análise de variância. Foram calculados ainda intervalos

de confiança (95%) para as alterações laboratoriais encontradas. O nível de significância adotado foi de 5%.

4 – RESULTADOS

Entre os 98 pacientes selecionados com urticária crônica, 27 (27,5%) foram do gênero masculino e 71(72,4%) do gênero feminino. As idades variaram de seis a 81 anos, com média de idade de 43,5 anos e mediana de 33 anos.

Entre os 98 pacientes estudados, 75 (76,5%) eram da etnia branca, 21 (21,4%) da etnia parda e 2 (2%) da etnia negra.

As alterações laboratoriais observadas entre os 98 pacientes portadores de urticária crônica foram: 41 pacientes com achados laboratoriais sugestivos de doenças infecciosas (41,8%), 36 pacientes com alterações sugestivas de autoimunidade (36,7%), seis pacientes com alterações laboratoriais sugestivas de distúrbios imunológicos (6,1%), uma paciente que desenvolveu urticária e angioedema crônicos após uso de contraceptivo oral (1,0%) e um paciente com achados sugestivos de neoplasia (1,0%). Entre os 98 pacientes, 13 não apresentaram alterações nos exames laboratoriais (13,2).

Os intervalos de confiança (95%) para as alterações laboratoriais encontradas entre os 98 portadores de urticária crônica foram: 31,3% a 51,3% para as alterações sugestivas de doenças infecciosas; 28,5% a 48,3% para as alterações sugestivas de autoimunidade; 2,2% a 12,6% para alterações sugestivas de distúrbios imunológicos; 0% a 5,4% para a paciente que apresentou urticária crônica após uso de contraceptivo oral; 0% a 5,4% para as alterações sugestivas de neoplasia. O intervalo de confiança (95%) para os indivíduos sem alterações laboratoriais foi de 7,1% a 21,2%.

As medidas resumo da idade em relação às alterações laboratoriais observadas para os 98 pacientes estudados foram: média 35,1 anos com desvio padrão 18,6 para as alterações sugestivas de doenças infecciosas; média 33,7 anos com desvio padrão 21,2 para as alterações

sugestivas de autoimunidade; média 29,5 anos com desvio padrão 25,8. A medida resumo de idade para os 13 pacientes que não apresentaram alterações laboratoriais foi de 26,2 anos com desvio padrão de 16,8.

Os gêneros entre os 98 pacientes estudados com alterações laboratoriais foram: 14 (34,1%) homens e 27 (65,9%) mulheres para as alterações laboratoriais sugestivas de doenças infecciosas; nove (25%) homens e em 27 (75%) mulheres para as alterações sugestivas de autoimunidade; dois (33,3%) homens e quatro (66,7%) mulheres para as alterações sugestivas de distúrbios imunológicos; uma mulher (100%) no caso de urticária após uso de contraceptivo oral; uma mulher (100%) para alteração sugestiva de neoplasia. Os gêneros entre os 13 pacientes que não apresentaram alterações laboratoriais foram: dois (15,4%) eram homens e 11 (84,6%) mulheres.

Entre os 98 pacientes estudados, 41 (41,8%) apresentaram alterações laboratoriais sugestivas de doenças infecciosas, e, entre estes 41 pacientes, oito (8,2%) apresentaram sorologia reagente para lues (VDRL e FTA-abs); sete (7,1%) apresentaram PPD forte reator; quatro (4,1%) apresentaram urocultura positiva para *Escherichia coli*; quatro pacientes (4,1%) apresentaram alterações nas imagens radiológicas (um com alterações em imagem radiológica de tórax e três com alterações de seios paranasais); três (3,1%) apresentaram títulos aumentados de ASLO (títulos maiores ou iguais a 200 UI/mL) sugerindo infecção recente por *Streptococcus* β hemolítico do grupo A; em três (3,1%) observou-se sorologia reagente para *Toxocara canis*; em três (3,1%) o parasitológico de fezes revelou *Giardia lamblia*; dois (2,0%) apresentaram sorologia reagente para hepatite B (HbsAg, Anti Hbe reagentes); um (1,0%) sorologia reagente para hepatite C (Anti HCV); um paciente (1,0%) apresentou sorologia IgM positiva para *Epstein-Baar* vírus. Entre os 98 pacientes, nenhum apresentou sorologia reagente para HIV.

Os pacientes com sorologia para lues mantiveram a urticária crônica após o tratamento. Os pacientes que apresentaram sorologia reagente para hepatite B e foram diagnosticados com hepatite B crônica, mas não apresentavam indicação de tratamento específico, sendo apenas acompanhados, persistindo com urticária crônica. O paciente com sorologia reagente para hepatite C teve o diagnóstico confirmado através da quantificação direta do HCV por PCR (1158 UI/mL), recebendo tratamento com intérferon-gama e ribavirina; a negatificação viral coincidiu com o desaparecimento das placas urticariformes.

O paciente com sorologia positiva para *Epstein-Baar* vírus apresentou desaparecimento das placas urticariformes após negatificação da sorologia.

Os quatro pacientes com urocultura positiva para *Eschirichia coli* apresentaram desaparecimento da urticária crônica após o tratamento.

Entre os 98 pacientes, cinco (5,1%), após questionamento em várias consultas, referiram história pregressa de dispepsia e foi indicada a realização de endoscopia com pesquisa para *Helicobacter pylori*. Todos os cinco apresentaram pesquisa positiva para a bactéria.

Entre os cinco pacientes com pesquisa para *Helicobacter pylori* positiva, após receberem tratamento específico, dois mantiveram a urticária crônica mesmo após endoscopia e pesquisa negativa para *Helicobacter pylori*.

Para os sete pacientes (7,1%) que apresentaram PPD forte reator foram realizadas pesquisas de BK no escarro revelando-se todas negativas. Os estudos radiológicos destes sete pacientes não mostraram alterações. Em um paciente com PPD forte reator com antecedente de tosse esporádica foi realizada cultura para BK, mostrando-se positiva.

Entre os sete pacientes com PPD forte reator, um recebeu o diagnóstico de tuberculose após cultura de escarro positiva para BK, sendo tratado com esquema tríplice no Setor de

Infectologia. Em dois dos pacientes foi introduzida a quimioprofilaxia com isoniazida, pois eram contactantes de tossidores crônicos. Nos demais pacientes não foi instituído tratamento medicamentoso, apenas seguimento clínico. Todos os pacientes com PPD forte reator mantiveram quadro de urticária crônica.

Entre os 98 pacientes analisados nove (9,1%) apresentaram eosinofilia ao hemograma, sendo indicada a realização de sorologia para toxocaríase: três (3,3%) apresentaram sorologia reagente para *Toxocara canis* e seis (6,6%) apresentaram sorologia não reagente.

Entre os três pacientes que receberam tratamento para toxocaríase, um apresentou desaparecimento da urticária, enquanto que os outros dois continuaram a apresentar episódios de urticária.

Entre os 98 pacientes estudados, três (3,1%) apresentaram títulos aumentados de ASLO.

Para os pacientes com títulos aumentados de foi feito apenas o seguimento clínico. Após a normalização dos títulos de ASLO houve desaparecimento da urticária.

Entre os pacientes estudados, três (3,1%) apresentaram parasitológico de fezes com *Giardia lamblia*, sendo tratados com anti-parasitário. Em tais pacientes houve desaparecimento das placas urticariformes e negatificação do parasitológico de fezes após o tratamento.

Para os pacientes com alterações das imagens radiológicas de tórax e de seios da face optou-se pela administração de antibióticos. Em tais pacientes, persistiu o quadro de urticária crônica mesmo após uso de antibióticos.

Entre os 98 pacientes estudados, 16 (16,3%) apresentaram anticorpos antitireoideanos aumentados (seis com anticorpos antitireoglobulina acima de 200 U/mL e dez com anticorpos antitireoperoxidase acima de 100 U/mL); 12 (12,2%) apresentaram FAN reagente com títulos variando entre 1:320 a 1:1280, todos com padrão pontilhado fino; quatro (4,1%) apresentaram

fator reumatoide reagente. Entre os 98 pacientes analisados, em três (3,1%) que referiam piora da urticária crônica ao frio, foi indicada realização de crioprecipitado, com precipitação de crioglobulinas nos três pacientes. Em um paciente (1,0%), com história pregressa de doença tromboembólica, foi realizado anticoagulante lúpico, evidenciando relação maior que 1,3.

Os pacientes com FAN reagente não apresentaram outros critérios diagnósticos ou alterações laboratoriais que confirmassem doença autoimune, assim como os pacientes com precipitação de crioglobulinas e anticoagulante lúpico. Tais pacientes continuaram a apresentar placas urticariformes com necessidade de anti-histamínicos. Entre os quatro pacientes com fator reumatoide aumentado, um evoluiu com artralguas em articulações interfalangeanas e em punhos, sendo diagnosticada artrite reumatoide e iniciado tratamento no Setor de Reumatologia. Os quatro pacientes com fator reumatoide aumentado mantêm urticária crônica.

Os pacientes com aumento de anticorpos antitireoideanos seguem em acompanhamento no Setor de Endocrinologia, mantendo quadros de urticária crônica, sendo necessário uso contínuo de anti-histamínicos.

Entre os 98 pacientes analisados, seis (6,1%) apresentaram alterações nos exames imunológicos: três pacientes (3,1%) com valores de IgA < 7 mg/dL e idade superior a quatro anos e um paciente (1,0%) com valores diminuídos de IgG sérica total (450mg/dL) e de IgG2 (125 mg/dL) para a idade, tendo o paciente idade acima de quatro anos e sem pneumonias de repetição; dois pacientes (2%) com diminuição do número absoluto de células CD4+ (429 cél/mm³ e 363 cél/mm³). Nos dois pacientes com diminuição de células CD4+, houve normalização dos valores das células CD4+ durante o seguimento ambulatorial.

Os pacientes com diminuição de IgA e IgG2 mantiveram quadros de urticária crônica, com necessidade de anti-histamínicos. Os pacientes com diminuição das células CD4+, sem

causa esclarecida, apresentaram normalização dos exames durante o seguimento, mas persistiram com o quadro de urticária crônica.

Entre os 98 pacientes analisados, um (1,0%) apresentou início de placas urticariformes diárias após uso de contraceptivo oral (0,15mg de levonorgestrel e 0,03mg de etinilestradiol). Houve desaparecimento das placas após suspensão do contraceptivo e recidiva quando a paciente reintroduziu o contraceptivo oral.

A paciente que apresentou urticária e angioedema crônicos após uso de contraceptivo oral, apresentou desaparecimento da urticária após a suspensão do contraceptivo. Em uma nova exposição ao mesmo a paciente voltou a apresentar placas urticariformes.

Entre os 98 pacientes estudados, em um (1,0%) suspeitou-se de doença linfoproliferativa pelo hemograma (pancitopenia). Foi realizado mielograma e feito o diagnóstico de leucemia mieloide crônica pelo Setor de Hematologia.

Entre os pacientes estudados, o paciente que apresentou alterações laboratoriais sugestivas de doença linfoproliferativa, teve o diagnóstico confirmado após mielograma. Atualmente encontra-se em tratamento no Setor de Hematologia, mantendo placas urticariformes diárias, necessitando de anti-histamínicos.

Entre os 98 pacientes estudados, 25 (25,5%) apresentaram testes cutâneos positivos de hipersensibilidade tipo 1 para aeroalérgenos, enquanto para alimentos todos os testes foram negativos.

Entre os 25 pacientes com testes cutâneos positivos de hipersensibilidade tipo 1, onze pacientes apresentaram correlação com história clínica de reação a aeroalérgenos específico e diagnóstico de rinite alérgica. Para os 11 pacientes foi feita higiene ambiental para os aeroalérgenos. Nenhum dos pacientes referiu alteração da urticária crônica com a exposição aos

aeroalérgenos. Não houve modificação da urticária crônica após o controle da rinite alérgica e higiene ambiental. Entre os dois pacientes com testes cutâneos positivos de hipersensibilidade tipo 1 e positividade para *Helicobacter pylori*, um apresentou desaparecimento da urticária crônica após o tratamento de erradicação da bactéria e o outro manteve as placas urticariformes.

Entre os 11 pacientes com testes cutâneos positivos de hipersensibilidade tipo 1, correlação clínica aos aeroalérgenos e rinite alérgica foi observado que: três apresentavam aumento de anticorpos antitireoideanos; dois positividade para *Helicobacter pylori*; um diminuição sérica de IgA; um diminuição transitória de células CD4+ e um com alterações de imagem radiológica de seios paranasais; três não apresentavam alterações nos demais exames laboratoriais.

TABELA 1 – Número absoluto e percentual de alterações laboratoriais em 98 portadores de urticária crônica sem outras manifestações clínicas associadas.

Causas	Nº absoluto	Percentagem
Doenças infecciosas	41	41,8
Autoimunidade	36	36,7
Idiopática (sem alterações laboratoriais)	13	13,2
Distúrbios imunológicos	6	6,1
Uso de contraceptivo oral	1	1,0
Neoplasia	1	1,0
Total	98	100

TABELA 2 – Número absoluto e percentual de alterações laboratoriais sugestivas de autoimunidade entre os 98 portadores de urticária crônica estudados.

Alteração laboratorial	Nº absoluto	Percentagem
FAN reagente	12	12,2
Anticorpo antitireoperoxidase	10	10,2
Anticorpo antitireoglobulina	6	6,1
Fator reumatoide	4	4,1
Precipitação de crioglobulinas	3	3,1
Anticoagulante lúpico	1	1,0
Total	36	36,7

TABELA 3 – Número absoluto e percentual de alterações laboratoriais sugestivas de doenças infecciosas entre os 98 portadores de urticária crônica estudados.

Alteração laboratorial	Nº absoluto	Percentagem
Sorologia lues reagente	8	8,2
PPD forte reator	7	7,1
Pesquisa positiva para <i>Helicobacter pylori</i>	5	5,0
Urocultura positiva	4	4,1
Parasitológico com <i>Giardia lamblia</i>	3	3,1
Imagem radiológica de seios paranasais	3	3,1
Sorologia <i>Toxocara canis</i> reagente	3	3,1
Títulos aumentados de ASLO	3	3,1
Sorologia hepatite B reagente	2	2,0
Sorologia hepatite C reagente	1	1,0
Sorologia <i>Epstein-Baar</i> vírus reagente	1	1,0
Imagem radiológica de tórax	1	1,0
Total	41	41,8

TABELA 4 – Número absoluto e percentual de alterações laboratoriais sugestivas de distúrbios imunológicos entre os 98 portadores de urticária crônica estudados.

Alteração laboratorial	Nº absoluto	Percentagem
Diminuição sérica de IgA	3	3,1
Diminuição de células CD4+	2	2,0
Diminuição sérica de IgG2	1	1,0
Total	6	6,1

TABELA 5 – Número absoluto e percentual de testes cutâneos de hipersensibilidade tipo 1 entre os 98 portadores de urticária crônica estudados.

Teste cutâneo de hipersensibilidade tipo 1	Nº absoluto	Percentagem
Positivo para aeroalérgenos	25	25,5
Positivo para alimentos	0	0
Total	25	25,5

TABELA 6 – Frequência das alterações laboratoriais encontradas entre 98 portadores de urticária crônica estudados e intervalos de confiança (95%)

Alteração Laboratorial	Frequência	Percentual	Intervalo de Confiança 95%
Doenças infecciosas	41	41,8	[31,3%; 51,3%]
Autoimunidade	36	36,7	[28,5%; 48,3%]
Idiopática	13	13,2	[7,1%; 21,2%]
Distúrbios Imunológicos	6	6,1	[2,2%; 12,6%]
Uso de contraceptivo oral	1	1,0	[0,0%; 5,4%]
Neoplasia	1	1,0	[0,0%; 5,4%]

TABELA 7 – Medidas-resumo da idade em relação às alterações laboratoriais encontradas entre os 98 portadores de urticária crônica estudados.

Alteração Laboratorial	n	Média	Desvio Padrão	p*
Doenças infecciosas	41	33,8	21,2	0,537
Autoimunidade	36	35,1	18,6	
Idiopática	13	26,2	16,8	
Distúrbios Imunológicos	6	29,5	25,8	

* análise de variância

TABELA 8 – Distribuição das alterações laboratoriais em relação ao sexo, em 98 portadores de urticária crônica estudados.

Alteração Laboratorial	sexo masculino (%)	sexo feminino (%)	TOTAL (%)
Doenças Infecciosas	14 (34,1)	27(65,9)	41 (100)
Autoimunidade	9(25)	27(75)	36(100)
Idiopática	2(15,4)	11(84,6)	13(100)
Distúrbios Imunológicos	2(33,3)	4(66,7)	6(100)
Uso de contracepcional oral	0 (0%)	1(100)	1(100)
Neoplasia	0 (0%)	1(100)	1(100)
TOTAL	27(27,5)	71(72,4)	98(100)

p = 0,696 (teste qui-quadrado)

5 -DISCUSSÃO

Entre os 98 pacientes com urticária crônica as alterações laboratoriais encontradas foram principalmente as relacionadas com doenças infecciosas e com autoimunidade, seguidas por alterações sugestivas de distúrbios imunológicos, uso de contraceptivo oral e neoplasia; 13,2% dos pacientes estudados não apresentou alterações na investigação laboratorial realizada. Todos os pacientes eram assintomáticos no início da investigação da urticária crônica. Tais dados sugerem que a urticária crônica deva ser investigada laboratorialmente.

Os intervalos de confiança analisados indicaram que as amostras dos pacientes com alterações laboratoriais foram representativas.

Entre todas as alterações laboratoriais encontradas o predomínio foi do gênero feminino.

Estudos da literatura relatam um predomínio da urticária crônica em adultos, com raros casos em crianças, sendo nestes casos principalmente as idiopáticas. Tais estudos mostram predomínio do gênero feminino em relação ao gênero masculino na proporção de 4:1, principalmente em mulheres de meia idade (7,20).

5.1–ALTERAÇÕES LABORATORIAIS SUGESTIVAS DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Entre os 98 pacientes estudados, 41 apresentaram alterações laboratoriais sugestivas de doenças infecciosas (41,8%), sendo a alteração mais frequente a sorologia reagente para lues, seguida por PPD forte reator. Observou-se ainda positividade para *Helicobacter pylori*, urocultura positiva para *Escherichia coli*, alterações das imagens radiológicas, positividade do parasitológico de fezes, sorologia reagente para *Toxocara canis*, aumento dos títulos de ASLO, sorologias reagentes para *Epstein-Baar* vírus, hepatite B e hepatite C.

5.1.1 - SOROLOGIAS REAGENTES PARA LUES, *TOXOCARA CANNIS*, EPSTEIN-BAAR VÍRUS, HEPATITE B E HEPATITE C.

Entre os 98 pacientes estudados, oito apresentaram sorologia reagente para lues. Os oito pacientes em que foi diagnosticada e tratada lues continuaram a apresentar urticária crônica, mesmo com anti-histamínicos. Tais dados mostram a falta de associação entre urticária crônica e lues.

Não encontramos na literatura trabalhos relacionando urticária crônica e lues ou quanto ao impacto do tratamento da doença sobre a evolução da urticária.

Entre os 98 pacientes, em três foi indicada a realização de sorologia para toxocaríase pela elevada eosinofilia, mostrando-se reagente nos três casos. Os pacientes receberam anti-helmíntico para *Toxocara cannis*. Nos três pacientes estudados, o desaparecimento da urticária crônica em um paciente e a persistência em dois falam a favor de que a urticária crônica possa estar ou não associada à infecção pelo *Toxocara cannis*.

Estudo realizado por Wolfrom et al relatou que 65% dos pacientes com urticária crônica apresentaram anticorpos anti-*Toxocara cannis* e metade de tais pacientes tiveram desaparecimento do quadro cutâneo após tratamento com anti-helmíntico (31). Estudos da literatura mostraram que a urticária crônica pode ser o sinal inicial de infecção pelo *Toxocara cannis* (31,32). Relatos sugeriram que ocorra uma reação entre anticorpos IgG e o antígeno do *Toxocara cannis*, formando um complexo antígeno-anticorpo; este leva à formação de anafilatoxinas C3a e principalmente C5a, desgranulando mastócitos (32).

Entre os 98 estudados, o paciente com sorologia reagente para o vírus *Epstein-Baar* era assintomático e não foi indicado tratamento específico. Houve desaparecimento da urticária

crônica após normalização da sorologia e tal paciente permanece sem urticária após um ano de seguimento. O paciente com sorologia reagente para hepatite C diagnóstico confirmado por quantificação do RNA do HCV, recebeu intérferon-gama e ribavirina com negatificação da quantificação do RNA viral e concomitante desaparecimento da urticária crônica. Os outros dois pacientes com alterações laboratoriais indicativas de vírus da hepatite B e diagnóstico de hepatite B crônica permanecem em acompanhamento no Setor de Infectologia, mantendo o quadro de urticária crônica e sorologia reagente para hepatite B durante um ano de seguimento.

Estudos da literatura sugeriram que a urticária crônica poderia ser manifestação de várias infecções virais como por *Epstein-Baar* e *Citomegalovírus* (33,34). Os mecanismos que relacionam a infecção pelo vírus *Epstein-Baar* com a urticária crônica não foram totalmente elucidados. Estudos revelaram que a urticária crônica e outras lesões dermatológicas podem ocorrer em até 5% dos pacientes com mononucleose infecciosa (33,34).

Há poucos estudos na literatura que relataram associação de urticária crônica e hepatite B (50). Em relação à hepatite C pesquisadores estudaram 58 pacientes com urticária crônica e encontraram anticorpos anti-HCV em 24% e RNA do HCV em 22% dos pacientes (33,35). Kanazawa et al detectaram anticorpos contra o vírus da hepatite C em 24% de 79 pacientes com urticária crônica estudados (35).

No presente estudo não se observou associação entre urticária crônica e hepatite B. Observou-se desaparecimento da urticária após normalização da sorologia para *Epstein-Baar* vírus e após o tratamento da hepatite C, sugerindo uma relação entre urticária crônica e sorologia reagente para *Epstein-Baar* vírus, assim como entre urticária crônica e hepatite C. Apesar de nenhum paciente ter apresentado sorologia reagente para HIV, tal exame considerase necessário pela importância epidemiológica da doença.

5.1.2 – PPD FORTE REATOR

Entre os 98 pacientes estudados, os sete pacientes com PPD forte reator apresentaram negatividade do BK no escarro e imagens radiológica de tórax sem alterações.

Após várias consultas um paciente referiu tosse esporádica, sendo realizada cultura para BK que se mostrou positiva, recebendo esquema tríplice. Os outros dois pacientes assintomáticos, porém contactantes de tossidores crônicos receberam quimioprofilaxia com isoniazida. Os quatro indivíduos com PPD forte reator e amostras de BK negativas, culturas negativas, imagens radiológicas sem alterações e sem epidemiologia para tuberculose, continuam em seguimento clínico, sem medicação específica.

Todos os indivíduos com PPD forte reator continuam com urticária crônica, mesmo os que foram submetidos a tratamento ou quimioprofilaxia para tuberculose, necessitando anti-histamínicos.

Não encontramos na literatura trabalhos conclusivos que relacionem urticária crônica e tuberculose ou urticária crônica e indivíduos com PPD forte reator.

No presente estudo não se observou a relação entre urticária crônica e tuberculose, pois o quadro cutâneo não apresentou melhora após o esquema tríplice ou a quimioprofilaxia para tuberculose, sugerindo que a urticária crônica não esteja associada com PPD forte reator nos indivíduos estudados.

5.1.3 –POSITIVIDADE PARA *HELICOBACTER PYLORI*

Entre os 98 pacientes com urticária crônica, em cinco, por apresentarem antecedentes sugestivos de doença dispéptica durante a evolução, foi indicada a realização de endoscopia digestiva alta e pesquisa de *Helicobacter pylori* mostrando-se positiva. Após receberem o tratamento para a erradicação da bactéria, dois dos cinco pacientes mantiveram o quadro de urticária crônica, enquanto que em três houve desaparecimento da urticária durante um seguimento de dois anos.

Os relatos de literatura são conflitantes com relação à melhora da urticária após a erradicação do *Helicobacter pylori*. Alguns estudos sugeriram que a erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com urticária crônica levasse a uma melhora dos sintomas cutâneos, enquanto outros estudos não mostraram melhora significativa (14,36). Estudo realizado mostrou remissão da urticária crônica em 73% dos pacientes tratados com omeprazol, amoxicilina e claritromicina: tais pacientes foram avaliados mensalmente por um ano depois do tratamento. Tais autores sugerem que o papel imunomodulatório da infecção por *Helicobacter pylori* não só seja dependente da virulência da bactéria, mas também de fatores ambientais e do hospedeiro (33,37,38).

O presente estudo sugere que a urticária crônica possa estar ou não associada à infecção por *Helicobacter pylori*.

5.1.4 – UROCULTURA POSITIVA

Entre os 98 pacientes, os quatro que apresentaram urocultura positiva para *Escherichia coli* foram tratados com antibioticoterapia, havendo desaparecimento das placas urticariformes.

Não encontramos na literatura trabalhos conclusivos que relacionem urticária crônica com infecções do trato urinário, porém alguns estudos sugerem a ativação da via do complemento pela *Escherichia coli* como desencadeante da urticária crônica (33).

O desaparecimento da urticária crônica após o tratamento da infecção sugere a associação entre urticária crônica e infecção do trato urinário por *Escherichia coli* nos pacientes estudados.

5.1.5 – ALTERAÇÕES DAS IMAGENS RADIOLÓGICAS

Entre os 98 pacientes, quatro apresentaram alterações em imagens radiológicas: um mostrou imagem radiológica de tórax com infiltrado heterogêneo em base de hemitórax direito; três pacientes apresentaram imagens radiológicas sugestivas de rinossinusite. Nesses quatro pacientes, mesmo sem manifestações clínicas características de doença aguda no momento da investigação, optou-se por introduzir antibioticoterapia, sendo que nos quatro pacientes houve persistência das placas após o tratamento e os mesmos ainda necessitam de uso diário de anti-histamínicos.

Estudos consideram infecções de ouvido, seios paranasais e pulmões, geralmente por *Streptococcus pneumoniae*, como possíveis situações desencadeantes de urticária crônica em 17 a 28% dos pacientes (33). Não encontramos na literatura estudos atuais sobre urticária crônica e alterações de imagens radiológicas.

No presente estudo, não se observou associação entre urticária crônica e alterações de imagens radiológicas sugestivas de infecções.

5.1.6 – POSITIVIDADE NO PARASITOLÓGICO DE FEZES

Entre os 98 pacientes, em três o parasitológico de fezes revelou *Giardia lamblia* e foram tratados com metronidazol por dez dias, com negatificação do parasitológico e desaparecimento da urticária crônica.

Existem estudos que relacionaram urticária crônica e parasitoses determinadas por *Giardia lamblia*, *Toxocara canis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura* e *Blastocystis hominis* (33,39,40). Outros autores descreveram caso de paciente com urticária e angioedema crônicos associados à infestação por *Giardia lamblia* e que após o tratamento com metronidazol, tanto a presença do parasita nas fezes como os sintomas cutâneos desapareceram, mostrando uma relação entre as parasitoses e urticária e angioedema crônicos (41).

No presente estudo, o desaparecimento da urticária crônica após o tratamento da giardíase sugere a relação entre giardíase e urticária crônica nos pacientes estudados.

5.1.7 – TÍTULOS AUMENTADOS DE ANTIESTREPTOLISINA O

Entre os 98 pacientes, três apresentaram títulos aumentados de ASLO, sugerindo infecção recente pelo *Streptococcus* β hemolítico do grupo A. Tais pacientes não apresentavam sinais ou sintomas de infecção no início da investigação, aguardando-se a diminuição dos títulos da ASLO sem tratamento com antibióticos.

Estudos de literatura relataram a presença do *Streptococcus* β hemolítico do grupo A como desencadeante de urticária crônica. Tais estudos sugeriram que as toxinas exocelulares

(estreptolisinas) e enzimas (hialuronidase e desoxirribonuclease) do *Streptococcus b* hemolítico do grupo A possam desencadear uma resposta anticorpo-específica (33).

O desaparecimento da urticária crônica após normalização dos títulos da ASLO no presente estudo, sugere que possa haver uma associação entre urticária crônica e títulos aumentados de ASLO.

5.2 – ALTERAÇÕES LABORATORIAIS SUGESTIVAS DE AUTOIMUNIDADE

Entre os 98 pacientes estudados, 36 apresentaram alterações laboratoriais sugestivas de autoimunidade, sendo a alteração mais frequente a por anticorpos antitireoideanos, seguida por fator antinúcleo reagente, fator reumatoide aumentado, precipitação de crioglobulinas e presença de anticoagulante lúpico.

5.2.1 – AUMENTO DE ANTICORPOS ANTITIREOIDEANOS

Entre os 98 pacientes estudados, 16 apresentaram aumento dos anticorpos antitireoideanos, sendo dez pacientes com aumento de anticorpos antitireoperoxidase e seis pacientes com aumento do anticorpo antitireoglobulina. Tais pacientes apresentavam-se eutiroideos, sem necessidade de medicação. Os 16 pacientes com aumento de anticorpos antitireoideanos mantiveram urticária crônica e continuam em seguimento ambulatorial com uso contínuo de anti-histamínicos. Durante a evolução, uma paciente com urticária crônica apresentou angioedema e desconforto respiratório grave introduzindo-se L-tiroxina na tentativa de melhora do quadro clínico da paciente. Tal paciente não apresentou melhora da urticária crônica e do angioedema após a introdução da medicação.

Os relatos da literatura são conflitantes em relação ao tratamento da disfunção tireoideana em pacientes eutireoideos com urticária crônica idiopática e se o tratamento hormonal poderia influenciar favoravelmente na evolução da urticária crônica (8,25,42).

Leznoff et al relataram a associação entre autoimunidade da tireoide e urticária crônica idiopática, encontrando autoanticorpos tireoideanos em 15% dos pacientes com urticária crônica. Propuseram a síndrome de doença autoimune da tireoide associada à urticária crônica e angioedema. Autores sugeriram que na urticária crônica idiopática a incidência de autoanticorpos tireoideanos possa variar entre 5 e 90% (7,8). Outros autores consideraram que a presença de autoanticorpos contra FcεRIα possa ser evidência de causa autoimune da urticária crônica idiopática, sendo nestes casos, a urticária de mais difícil controle (42).

Estudos da literatura mostraram ainda que pacientes com urticária crônica idiopática e presença de autoanticorpos tireoideanos frequentemente são eutiroideos. Tais estudos relataram que a determinação da função tireoideana deva ser considerada em pacientes com história familiar ou antecedente de disfunção tireoideana e sua determinação pode levar a evidências de etiologia autoimune do processo (6).

Em estudos sobre urticária crônica nos quais foi encontrada maior prevalência de doença autoimune da tireoide observou-se em alguns pacientes melhora das lesões cutâneas após o tratamento com levotiroxina. Tais autores sugeriram uma relação de causa e efeito, ou seja, a doença autoimune da tireoide levaria ao desencadeamento da urticária crônica idiopática. Outros, no entanto, revelaram que uma parcela dos pacientes com urticária crônica idiopática poderiam apresentar etiologia autoimune pela possibilidade de coexistirem diferentes doenças autoimunes em um mesmo paciente (43,45).

No presente estudo, o aumento de anticorpos antitireoideanos em 16 pacientes eutireoideos com urticária crônica sugere a associação entre autoimunidade da tireoide e urticária crônica. Observou-se ainda que uma paciente não se beneficiou com o tratamento hormonal.

5.2.2 – FATOR ANTINÚCLEO REAGENTE/ FATOR REUMATOIDE AUMENTADO

Entre os 98 pacientes, os 12 pacientes com fator antinúcleo reagente não apresentaram critérios para diagnóstico de doença autoimune, não recebendo medicamentos para autoimunidade. Tais pacientes mantiveram urticária crônica com necessidade de anti-histamínicos.

Entre os quatro indivíduos com fator reumatoide aumentado, o paciente que evoluiu com artralguas em articulações interfalangeanas e em punhos durante o seguimento, apesar do diagnóstico e tratamento para artrite reumatoide, manteve a urticária crônica com necessidade de anti-histamínicos. Os três pacientes com fator reumatoide aumentado porém assintomáticos, também mantêm a urticária crônica e necessidade de anti-histamínicos.

Entre os 98 pacientes estudados, três relatavam piora da urticária crônica ao frio e apresentaram precipitação de crioglobulinas. O paciente com antecedente de trombose venosa profunda apresentou presença de anticoagulante lúpico, porém sem diagnóstico definitivo de doença autoimune, seguindo em acompanhamento. Apesar da precipitação de crioglobulinas e da presença de anticoagulante lúpico, não foram diagnosticadas doenças específicas e não houve modificação da urticária crônica.

Estudos de literatura sugeriram que possa existir associação entre urticária crônica e FAN, fator reumatoide, crioglobulinas e anticoagulante lúpico. A presença de anticorpos

circulantes (anticorpos antinucleares, autoanticorpos IgM contra o fragmento Fc da IgG do fator reumatoide, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina) sugere autoimunidade (46). Estudos realizados em pacientes com urticária crônica idiopática observaram que parte desses pacientes desenvolveram alterações laboratoriais sugestivas de autoimunidade ao longo do seguimento (5,46).

Observou-se no presente estudo que pacientes com urticária crônica apresentaram alterações laboratoriais sugestivas de autoimunidade, em especial FAN, fator reumatoide, anticorpos antitireoideanos. O presente trabalho sugere que possa haver uma associação entre urticária crônica e autoimunidade, principalmente relacionada à tireoide.

5.3 – ALTERAÇÕES LABORATORIAIS SUGESTIVAS DE DISTÚRBIOS IMUNOLÓGICOS

Entre os 98 estudados, três pacientes com diminuição sérica de IgA, um com diminuição sérica de IgG total e IgG2 e os dois com diminuição de células CD4+ permaneceram com urticária crônica durante o seguimento, em uso de anti-histamínicos e realização periódica de dosagens de imunoglobulinas. Os diagnósticos foram feitos após quatro anos de idade para exclusão de imaturidade imunológica. O paciente com deficiência de IgG2 não recebeu gamaglobulina humana pois não apresentava infecções pulmonares de repetição.

Os pacientes com diminuição de células CD4+ apresentaram normalização dos exames durante o seguimento, mas mantêm urticária crônica sendo necessário o uso de anti-histamínicos.

Estudos da literatura sugerem que a urticária crônica possa ser primeira manifestação de distúrbios imunológicos, principalmente de imunodeficiências humorais, dentre as quais se destaca a Imunodeficiência Comum Variável. Relatos sugeriram que a diminuição na imunidade humoral possa levar a ativação do sistema complemento e urticária crônica (47,48). É proposto ainda que a ativação do complemento seja induzida por processos infecciosos, como resultado de uma imunidade humoral inadequada, levando à urticária crônica. Os pacientes com imunodeficiências humorais podem desenvolver condições autoimunes com presença de autoanticorpos contra receptores de alta afinidade para IgE (47,4). Não encontramos na literatura atual trabalhos sobre a associação entre diminuição de células CD4+ e urticária crônica (48).

No presente estudo observou-se seis pacientes com alterações laboratoriais sugestivas de distúrbios imunológicos entre os 98 pacientes com urticária crônica, sugerindo que possa haver uma associação entre urticária crônica e distúrbios imunológicos, como deficiência de IgA e de IgG2.

5.4 – URTICÁRIA CRÔNICA E USO DE CONTRACEPTIVO ORAL

Entre os 98 pacientes estudados, uma apresentou urticária e angioedema crônicos após o uso de contraceptivo oral (0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol), com desaparecimento da urticária crônica após a suspensão do contraceptivo. Em uma nova exposição ao mesmo, a paciente voltou a apresentar placas urticariformes diárias acompanhadas por angioedema de face, havendo novo desaparecimento da urticária após suspensão total do contraceptivo, equivalente a uma prova de retirada e reintrodução.

O primeiro relato de urticária crônica associada a ciclos menstruais foi descrito por Geber et al (52). Outros estudos relataram que o ciclo menstrual, assim como a reposição hormonal ou o uso de contraceptivos orais poderiam influenciar doenças como asma, angioedema e outros processos alérgicos. Pesquisadores ainda referiram reações anafiláticas cíclicas, por progesterona, que são conhecidas como anafilaxias induzidas por progesterona (49). Além da progesterona, a relação da urticária crônica com outras substâncias têm sido estudada, como estrogênios, gonadotrofinas, e mais recentemente, prostaciclina (49,50). Relatos de literatura mostraram que a progesterona e o estrógeno podem desencadear urticária crônica: Farah e Shbaklu relataram duas pacientes que apresentaram lesões urticariformes diárias após administração de progesterona (49). Estudos sugeriram ainda que os hormônios femininos poderiam estimular reações inflamatórias mediadas por macrófagos e células CD4+, promovendo a interação entre células T e B (51); tais hormônios poderiam ainda estimular a produção de IL-1, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (52).

No presente estudo, o desaparecimento da urticária crônica e do angioedema após a suspensão do contraceptivo oral e recidiva da urticária após reintrodução da medicação sugere a associação entre urticária crônica e anticoncepcional no caso relatado.

5.5 – ALTERAÇÕES LABORATORIAIS SUGESTIVAS DE NEOPLASIA

Entre os 98 pacientes estudados, uma apresentou hemograma com pancitopenia, sendo realizado mielograma. Mesmo após o diagnóstico de leucemia mielóide crônica e o tratamento específico, a paciente manteve urticária crônica, necessitando de anti-histamínicos. Tal exame

laboratorial, mesmo diante da urticária crônica como única manifestação clínica, foi fundamental para a paciente.

Estudos da literatura relataram que a associação entre urticária crônica e doenças malignas é rara e é relacionada principalmente com doenças linfoproliferativas como leucemias e doença de Hodgkin (53,54,55,56). Outros tipos de tumores também podem estar associados à urticária crônica, incluindo neoplasias gastrintestinais (estômago, cólon, reto, fígado) e neoplasias do trato geniturinário (mamas, ovários, útero, rins, testículos) (55). Relatos de associação entre urticária crônica e neoplasias de pulmão, melanomas, mielomas, glioblastomas também são descritos (53). Estudos ainda sugeriram que as células tumorais poderiam ser destruídas pela liberação de histamina e outros mediadores pré-formados produzidos por mastócitos ativados e que as proteínas tumorais seriam opsonizadas por anticorpos IgG e IgM formando complexos imunes que se depositam na pele. O sistema complemento pode ainda ser ativado, com produção de C3a e C5a, com liberação de mediadores químicos que levam à formação das placas urticariformes (53,54).

No presente estudo, uma paciente apresentou alterações laboratoriais sugestivas de doença linfoproliferativa, sugerindo a associação de urticária crônica e neoplasia.

5.6 – POSITIVIDADE DE TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE TIPO 1

Entre os 98 pacientes estudados, independente da alteração laboratorial, 25 pacientes apresentaram testes cutâneos positivos de hipersensibilidade tipo 1 para aeroalérgenos, entre os quais onze apresentavam quadro clínico de rinite alérgica. Os outros 14 pacientes não apresentaram correlação clínica com os testes cutâneos positivos, afastando-se assim a causa alérgica da urticária crônica nestes 14 pacientes.

Para os onze pacientes com rinite alérgica a urticária crônica não está sendo considerada de causa alérgica porque: 1º) os pacientes não apresentavam correlação entre o alérgeno específico e a urticária crônica; 2º) não houve melhora da urticária crônica dos pacientes mesmo após a higiene ambiental para o aeroalérgeno específico; 3º) houve controle da rinite alérgica sem modificação do quadro clínico da urticária.

Estudos mostraram que reações alérgicas a aeroalérgenos e alimentos raramente são causas de urticária crônica. Relatos de literatura sugeriram que uma abordagem prática é começar pela exclusão de uma causa atópica da urticária crônica, através da realização de testes cutâneos de hipersensibilidade tipo1 para aeroalérgenos e alimentos. Se os testes forem negativos, reduzem significativamente a probabilidade de uma reação mediada por IgE como causa da urticária crônica (1).

5.7 – AUSÊNCIA DE ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Entre os 98 pacientes com urticária crônica estudados, 13 não apresentaram alterações laboratoriais, exceto em três a positividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade tipo1 para aeroalérgenos, porém tais indivíduos não mostraram correlação clínica com o processo cutâneo.

Assim, entre os 98 pacientes com urticária crônica estudados, os 13 pacientes que não apresentaram alterações laboratoriais na investigação poderiam ser classificados como portadores de urticária crônica idiopática.

Estudos sugerem que pacientes com urticária crônica idiopática podem ter associação com autoimunidade, principalmente a relacionada à tireoide (7,8) .

No presente trabalho os pacientes com urticária crônica e alterações sugestivas de autoimunidade foram consideradas separadamente das urticárias crônicas idiopáticas.

5.8- CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo observou-se a importância da realização de diferentes exames laboratoriais na investigação da urticária crônica: hemograma; parasitológico de fezes; sedimento urinário e urocultura em casos de alterações no sedimento urinário; PPD; sorologias (*Toxocara cannis*, *Epstein-Baar* vírus, lues, hepatite B e hepatite C), exames relacionados à autoimunidade (fator antinúcleo e fator reumatoide, anticorpos antitireoideanos); hormônios tireoideanos na presença de anticorpos antitireoideanos aumentados; dosagens de imunoglobulinas séricas; pesquisa para *Helicobacter pylori* em pacientes com antecedentes de doenças dispépticas.

A literatura atual sugere os exames: testes cutâneos de hipersensibilidade tipo 1, hemograma, sedimento urinário, crioglobulinas, velocidade de hemossedimentação, hormônios tireoideanos com anticorpos, parasitológico de fezes, inibidor de C1-esterase e teste do soro autólogo (1).

Concluimos que os exames sugeridos no presente estudo possam ser indicados em pacientes com urticária crônica prolongada, como por mais de seis meses. Concluimos ainda que tais exames devam ser realizados, na tentativa de diagnóstico e tratamentos de diferentes doenças sem outras manifestações clínicas e que possam estar associadas a quadros de urticária crônica.

6 - CONCLUSÕES

6- CONCLUSÃO

Concluimos no presente estudo que entre os 98 pacientes estudados com urticária crônica diferentes exames laboratoriais possam ser úteis para o diagnóstico de doenças associadas sem outras manifestações clínicas:

1º) Avaliações laboratoriais para doenças infecciosas:

- Sorologias: lues, *Toxocara canis*, hepatite B, hepatite C, *Epstein-Baar* vírus;
- PPD;
- Pesquisa para *Helicobacter pylori* na presença de antecedente de doença

dispéptica;

- Sedimento urinário e urocultura quando alteração do sedimento urinário;
- Parasitológico de fezes;

2º) Avaliações laboratoriais para autoimunidade:

● Anticorpos antitireoideanos: antitireoperoxidase e antitireoglobulina; e, em casos positivos, a determinação de função tireoideana – TSH, T3, T4, T4L;

- Fator antinúcleo
- Fator reumatoide
- Função tireoideana: TSH, T3, T4, T4L, na presença de anticorpos antitireoideanos

aumentados;

3º) Avaliações laboratoriais para distúrbios imunológicos:

- Dosagens séricas de IgA;
- IgG ou subclasses de IgG;

4º) Suspensão de contraceptivo oral e reintrodução do mesmo quando relacionado à urticária crônica;

5º) Exames específicos direcionados por alterações ao hemograma.

Concluimos ainda que puderam ser diagnosticadas diferentes doenças após a caracterização das alterações laboratoriais entre os 98 pacientes estudados que apresentavam apenas urticária crônica como manifestação clínica:

- Lues;
- Hepatite B e C;
- Tuberculose;
- Toxocaríase;
- Infecção por *Helicobacter pylori*;
- Infecções do trato urinário;
- Parasitoses;
- Doenças autoimunes, principalmente relacionadas à tireoide;
- Deficiências de IgA e de IgG2;
- Doença Linfoproliferativa.

Anexo 1: Pacientes com urticária crônica. Dados sobre idade, gênero, etnia, alterações laboratoriais encontradas, dosagem de IgE total e resultado de teste subcutâneo.

Paciente	Gênero	Idade	Etnia	Alterações laboratoriais	Teste cutâneo
GEHS	M	9	B	FAN reagente	-
GAMM	F	7	B	FAN reagente	-
MNRBN	F	6	B	Radiografia Seios face	+ (I)
NFS	F	15	P	Sorol. Toxocaríase	-
LAO	M	56	B	Sorol. Hepatite B	-
LAPVJ	M	6	B	Crioprecipitado	-
TL	F	46	P	<i>H. pylori</i> +	+ (I)
ZAAP	F	48	B	Sorol. Hepatite C	-
BP	M	21	B	<i>H. pylori</i> +	-
MGO	F	22	B	FAN reagente	-
RSA	F	53	P	Fator reumatóide +	-
FFS	M	14	P	Antic. Tireoideanos	-
MAF	F	56	B	Antic. Tireoideanos	+ (I)
CFS	M	13	B	Antic. Tireoideanos	-
EGC	F	46	P	FAN reagente	-
NPS	F	50	B	Urocultura	+ (I)
PHSR	M	15	B	Antic. Tireoideanos	-
VMST	F	43	B	Parasitológico fezes	-
MJS	F	38	P	Sem alterações	-
MSP	M	7	B	Diminuição IgG2	-
JSMA	F	37	B	Hepatite B	-
ABC	F	36	B	FAN reagente	-
MVRS	M	10	B	Sem alterações	+ (I)
LNL	F	6	B	Sem alterações	-
MLB	F	45	B	Sorol. lues	+ (I)
SPR	F	17	B	Antic. Tireoideanos	-
MIS	F	52	B	títulos ↑ ASLO	-
AOS	M	12	B	Sorol. <i>Epstein-Baar</i> vírus	+ (I)
ALC	F	11	B	Sem alterações	-
CBP	F	17	B	PPD forte reator	-
ABM	F	46	B	Sem alterações	-
CAA	F	18	B	títulos ↑ ASLO	-
CFS	F	52	B	<i>H. pylori</i> +	-
JASM	F	24	B	<i>H. pylori</i> +	+ (I)
SMC	F	50	P	Sorologia lues	-
FTG	M	14	B	Antic. Tireoideanos	+ (I)
MSBA	F	38	B	FAN reagente	-
WAS	M	52	B	Parasitológico	+ (I)
NFS	F	14	P	Sorol. Toxocaríase	-
NCMP	F	33	N	Contraceptivo oral	-
DOS	M	10	B	Diminuição IgA	+ (I)

PJS	M	64	P	PPD forte reator	-
SMLS	F	6	B	Sem alterações	-
DSB	F	54	B	<i>H. pylori</i> +	-
NAS	F	49	B	Sem alterações	-
WXS	M	32	B	Sorologia lues	+ (I)
MAC	F	32	B	Antic. Tireoideanos	-
BVG	F	21	B	Antic. Tireoideanos	+ (I)
EBS	F	81	B	Hemograma/Mielograma	-
ECRS	F	15	B	Sem alterações	-
ACCC	F	39	B	Sorol. Toxocaríase	+ (I)
ENS	F	30	B	Sem alterações	+ (I)
AS	M	50	P	PPD forte reator	-
CMS	F	27	B	PPD forte reator	-
CFL	F	25	B	Antic. Tireoideanos	+ (I)
CDTR	F	44	B	Sem alterações	-
ISSO	F	38	P	Parasitológico de fezes	+ (I)
JSS	M	44	P	Sem alterações	-
JOM	M	18	B	PPD forte reator	-
JSC	F	26	B	Urocultura	-
LAS	F	12	B	PPD forte reator	-
GBPA	F	12	B	Sem alterações	+ (I)
MEVT	F	58	B	FAN reagente	-
SAO	F	31	B	Sem alterações	-
CBP	F	72	B	Radiografia de tórax	-
MRM	F	65	B	Fator reumatoide +	+ (I)
GES	M	68	B	PPD forte reator	-
BOM	F	11	B	Radiografia seios da face	-
MAF	F	79	B	Antic. Tireoideanos	-
MIS	F	47	P	FAN reagente	-
MDAD	F	37	B	FAN reagente	-
IAAS	F	40	B	Anticoagulante lúpico	+ (I)
EGC	F	44	P	FAN reagente	-
DAF	F	17	B	Antic. Tireoideanos	-
LCLC	M	7	B	Diminuição de IgA	-
JD	F	79	P	FAN reagente	-
JCC	M	20	B	Antic. Tireoideanos	+ (I)
MC	F	32	B	FAN reagente	-
IBO	F	66	P	Radiografia seios da face	-
LALS	M	18	B	Diminuição de IgA	-
EDS	M	33	P	Sorologia lues	-
IVA	F	20	B	Urocultura	-
MEC	F	31	B	Urocultura	+ (I)
GCT	F	13	B	Crioprecipitado	-
FFS	M	10	B	Crioprecipitado	-
EBCS	F	18	P	Antic. Tireoideanos	-
ESR	F	37	P	Sorologia lues	-

EAS	F	33	B	Fator reumatoide	-
EDS	M	42	B	Sorologia lues	-
DSB	M	14	B	títulos ↑ ASLO	-
CJMS	F	54	P	Diminuição cél. CD4+	+ (I)
CAS	F	18	B	Antic. Tireoideanos	-
ASS	F	58	B	Fator reumatoide	+ (I)
AMRD	F	48	P	Sorologia lues	-
AMNS	F	52	B	Antic. Tireoideanos	-
AVSS	F	33	B	Diminuição cél. CD4+	-
ZLS	F	55	B	Antic. Tireoideanos	+ (I)

F-feminino, M-masculino, B-branca, P-parda, N-negra, FAN-fator antinúcleo, SF-seios da face, ASLO-antiestreptolisina O, I-inalantes

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy*. 2007;37:631-650.
- 2– França AT, Valle, SOR, De la Reza D. Patogênese da Urticária. In: França AT, Valle SO. *Urticária e Angioedema – Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p19-25.
- 3– Forte WCN. Hipersensibilidade tipo I. In: - Forte WCN. *Imunologia do Básico ao Aplicado*. Porto Alegre: 2007.p.215-221.
- 4– Graves MW, Tan KT. Chronic Urticaria: Recent Advances. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2007; 33:134-143.
- 5– Khan DA. Chronic urticaria: Diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:439-446.
- 6 – Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Internal Medicine Journal* 2008;38:852-857.
- 7- Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria . *Ann Allergy Asthma Immunol*.2009;103:496-501.
- 8 – Kaplan AP, Graves MW. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical et Experimental Allergy* 2009;39:777-787.
- 9 – Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, Hese RT, Rogala B. Decline in Dehydroepiandrosterone Sulfate Observed in Chronic Urticaria is Associated with Psychological Distress. *Psychosomatic Medicine* 2008;70:723-728.

- 10– Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.*2004;114:465-74.
- 11 – Bingham CO. Immunomodulatory Approaches to the Management of Chronic Urticaria: A Immune-Mediated Inflammatory Disease. *Current Allergy and Asthma Reports* 2008;8:277-287.
- 12- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.p445-465.
- 13 – Nettis E, Dambra P, Loria MP, Cenci L, Vena GA, Ferrannini A *et al.* Mast-cell phenotype in urticaria. *Allergy* 2001;56:915.
- 14 – Brodell La, Brck LA, Saini SS. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:291-298.
- 15 – Ferrer M, Luquin E, Sanchez-Ibarrola A, Moreno C, Sanz ML, Kaplan AP. Secretion of Cytokines, Histamine and Leukotrienes in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:254-260.
- 16 – Knol EF, Mul FP, Jansen H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:328-338.
- 17 – Vonakis BM, Saini SS. New Concepts in Chronic Urticaria. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(6):709-716.
- 18 - – Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenço FD, Prearo E, Maruta CW et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *International Immunopharmacology* 2008;8:1433-1440
- 19 – Raap u, Wieczorec D, Gehring M, Pauls S, Kapp A et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria.*Experimental Dermatology* 2010;19:464-466.

- 20– Kaplan AP. Chronic Urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:465-74.
- 21– Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:114-118.
- 22 – El-Lati SG, Dahinden CA, Church MK. Complement Peptides C3a and C5a - Induced Mediator Release from Dissociated Human Skin Mast Cells. *J Invest Dermatol.* 1994;102:803-806.
- 23 – Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;109(1)114-117.
- 24 - Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: A disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmunity Reviews* 2007;7:71-76.
- 25 – Claveau J, Lavoie A, Brunnet C, Bédard PM, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:132-7
- 26 - Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Clin Immunol.* 2005;5:403-407.
- 27– Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed P, Grattan CEH *et al.* Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):492-499.
- 28 – Hide M, Francis DM, Grattan CHE, Hakim J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New Engl J.* 1993;328:1599-604

- 29 – Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:433-438.
- 30 – Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan AP. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:815-821.
- 31 – Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Dermatol.* 2008;59:1031-42.
- 32 – Humbert P, Niezborala M, Salembier R, Aubin F, Piarroux R, Buchet S et al. Skin Manifestations Associated with Toxocaríasis: A Case-Control Study. *Dermatology* 2000;201:230-234.
- 33 – Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004;4:387-396.
- 34 – Morais-Almeida M, Marinho S, Gaspar A, Arêde C, Loureiro V, Rosário-Pinto J. Cold urticaria and infectious mononucleosis in children. *Allergol et Immunopathol.* 2004;32(6):368-71.
- 35– Smith R, Caul EO, Burton JL. Urticaria and hepatitis C. *British Journal of Dermatology* 1997; 136:968-981.
- 36 – Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol.* 2009;19(5):431-44.
- 37 – Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic Idiopathic Urticaria: Natural Course and Association with *Helicobacter pylori* Infection. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119:60-63.
- 38 – Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Çalinskaner Z et al. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2000;10(2):94-97.

- 39 – Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue Parasites in Patients with Chronic Urticaria. *The Journal of Dermatology* 2003;39:777-781.
- 40 – Pietro-Lastra L, Pérez-Pimiento A, González-Sánchez LA, Iglesias-Cadarso A. Urticaria crónica y angioedema en infección por *Giardia lamblia*. *Med Clin (Barc)*2006;126(9):355-9.
- 41 – López Sáez MP, Huertas Amorós AJ, Caravaca Espinosa F. Angioedema crónico asociado a *Giardia lamblia*. *An Pediatr(Barc)* 2008;69(6):577-92.
- 42 – Oner Ozdemir, MD. Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:431-434.
- 43 – Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticiello L, Laganá B, Laccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005;60:489-493.
- 44 – Feibelmann TCM, Gonçalves FT, Daud MS, Jorge AS, Mantese SAO, Joege PT. Avaliação da Associação entre Doença Auto-Imune de Tireóide e Urticária Crônica Idiopática. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51/7:1077-1083.
- 45 – Rumbyrt J, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2004;24:215-223.
- 46 – Milchert M, Flicinski J, Ostanek L, Brzosko M. Chronic Urticaria and Mild Arthritis Associated with Autoimmune Thyroid Disease: Successful Treatment with L-Thyroxine. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:263-264.
- 47 – Ashley A Humphrey J, McAuley JB, Tharp MD. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;S40-1.

- 48 – Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(4):664-5.
- 49- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual Hormones in Human Skin. *Horm Metab Res.* 2007;39:85-95.
- 50 – Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *Journal of Dermatological Science* 2008;52:79-86.
- 51-Ackerman LS. Sex hormones and the Genesis of Autoimmunity. *Arch Dermatol.*2006;142:371-376
- 52 –Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2003;90:469-477.
- 53 – Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW, Weiler C. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *International Journal of Dermatology* 2006;45:1032-1038.
- 54 – Campanelli A, Prins C, Saurat JH. Chronic urticaria revealing a colonic adenocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;52(6):1105p.
- 55 – Clore LS, Stafford CT. Chronic Urticaria as a Presenting Sign of Hairy Cell Leukemia. *Allergy and Asthma Proc.* 1999; 20:51-55.
- 56– Manganoni AM, Tucci G, Venturini M, Farisoglio C, Baronchelli C, Pinton PGC. Chronic Urticaria Associated With Thyroid Carcinoma: Report of 4 Cases. *J Investing Allergol Clin Immunol.* 2007;17(3):192-195.
- 57 – Rumbyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2004;24(2):141-162.

FONTES CONSULTADAS

FONTES CONSULTADAS

Normatização para apresentação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2004.

Michaelis Dicionário Prático Inglês-Português/Português-Inglês 3ed. São Paulo: Melhoramentos; 2000. 861p.

Ferreira ABH. Novo Aurélio Século XXI. O Dicionário da Língua Portuguesa. 3ed. Ver. Amp. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1992.2128p.

Tufano D. Guia Prático da Nova Ortografia. 1ed São Paulo: Melhoramentos; 2009. 17p.

RESUMO

RESUMO

A urticária crônica é uma manifestação clínica que pode estar associada com diversas doenças de etiologia não alérgica, como doenças autoimunes, infecciosas, neoplásicas, distúrbios imunológicos entre outras, muitas vezes sem manifestações clínicas, mas com alterações laboratoriais que sugiram tais doenças. Nos casos em que não são encontradas alterações nos exames laboratoriais a urticária recebe o nome de idiopática. Diante das diversas situações clínicas que podem estar associadas aos quadros de urticária crônica é que optamos pela realização do presente trabalho. O objetivo do presente estudo foi a caracterização das alterações laboratoriais em pacientes com urticária crônica sem manifestações clínicas de outras doenças. Foram analisados os prontuários de 98 pacientes com diagnóstico de urticária crônica, no período de 2000 a 2007. As alterações laboratoriais encontradas nos pacientes estudados foram: 41,8% sugestivas de doenças infecciosas; 36,7% sugestivas de autoimunidade; 6,1% sugestivas de distúrbios imunológicos; 1,0% com a urticária após o uso de contraceptivo oral e 1,0% com alterações sugestivas de doença linfoproliferativa. Ainda, entre os 98 pacientes analisados, em 13,7% não foram encontradas alterações nos exames laboratoriais. Concluímos no presente estudo sobre a importância da realização de exames que possam auxiliar no diagnóstico e tratamento de doenças associadas à urticária crônica sem outras manifestações clínicas.

ABSTRACT

Chronic urticaria is a clinical manifestation that may be associated with several non-allergic diseases, such as infectious diseases, autoimmune diseases, neoplastic diseases, immune disorders and other, often without clinical symptoms but with abnormal laboratory findings that suggest such disease. In cases where no changes are found in laboratory tests the urticaria is called idiopathic. Given the various clinical situations that may be attached to the frames of CU is that we chose to perform this work. The aim of this study was the characterization of laboratory abnormalities in patients with chronic urticaria without clinical manifestations of other diseases. The medical records of 98 patients with chronic urticaria, in the period 2000 to 2007. Laboratory abnormalities in the patients studied were: 41.8% suggestive of infectious diseases; 36.7% suggestive of autoimmunity, 6.1% suggestive of immune disorders, 1.0% with urticaria after oral contraceptive use and 1.0% with abnormalities suggestive of lymphoproliferative disease. Still, among the 98 patients examined, at 13.7% there were no changes in laboratory tests. The conclusion of this study on the importance of conducting tests that might aid in the diagnosis and treatment of diseases associated with chronic urticaria without other clinical manifestations.

LISTAS E APÊNDICES



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 APROVADO PELA CONEP/MS EM 30/04/97-REF: CNS/CARTA 32 DOC.
 Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo -SP
 PABX (11) 32240122 Ramal: 5502 - Fax- Ramal: 5710 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

**PROTOCOLO DE RECEBIMENTO DE
 PROJETO DE PESQUISA**

Projeto - 239108

O Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa, recebeu nesta data o Projeto de Pesquisa: **Causas de Urticária Crônica.**

Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação do CEP e, tratando-se de Pesquisa de ÁREA TEMÁTICA ESPECIAL, após aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa -CONEP.

Patrícia Cristina Loureiro Dionigi.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL
 NOME POR EXTENSO**

CEP -RECEBIDO

POR: _____

DATA:

_____/_____/_____

Secretaria do Comitê de
 Ética em Pesquisa - CEP
 10/06/07
Dionigi



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Rua Santa Isabel, 305 - 4º andar Santa Cecília CEP: 01221-010 São Paulo – SP
 PABX: 21767000 Ramal: 8061 – Telefax: 33370188 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 28 de agosto de 2008.

Projeto nº 239/08
 Informe este número para
 identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a) Sr.(a)

Dra. Patrícia Cristina Loureiro Dionigi

Departamento de Pediatria

O Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária, dia **27/08/2008** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: "**Causas de urticária crônica**", emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

Aprovado (inclusive TCLE);

Com pendências há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias, (enviar as alterações em **duas cópias**);

Retirado, (por não ser reapresentado no prazo determinado);

Não aprovado: e

Aprovado (inclusive TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em

Pesquisa – MS - CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.

Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.

Prof. Dr. Nelson Keiske Ono

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa – ISCMSP



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Rua Santa Isabel, 305 - 4º andar Santa Cecília CEP: 01221-010 São Paulo - SP
PABX: 21767000 Ramal: 8061 - Telefax: 33370188 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

Projeto nº 239/08
Informe este número para
identificar seu projeto no CEP

São Paulo, 28 de agosto de 2008.

Ilmo.(a) Sr.(a)

Dra. Patrícia Cristina Loureiro Dionigi

Departamento de Pediatria

O Comitê de Ética em pesquisa, em obediência ao que determina a Resolução 196/96, deverá encaminhar a CONEP/MS, semestralmente, a relação dos projetos de pesquisa em andamento. **Solicitamos informar sobre o andamento do seu projeto a cada seis meses, isto é, se já foi concluído, se foi suspenso ou se ainda está em andamento; neste último caso comunicar qual o tempo previsto para conclusão do mesmo.**

Contando com a sua colaboração, subscrevemo-nos.

Atenciosamente

Prof. Dr. Nelson Keiske Ono

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa - ISCMSP

O seu relatório deve ser apresentado ao CEP a cada seis meses,

o primeiro em: 28/02/2009

Impresso no site: www.santasasp.org.br - Comitê de Ética em Pesquisa