

Urticária*

Urticaria*

Paulo Ricardo Criado¹
Jose Eduardo Costa Martins⁴

Roberta Fachini Jardim Criado²
Evandro A. Rivitti⁵

Celina W. Maruta³

Resumo: A urticária apresenta-se com diversas formas clínicas e causas distintas. Constitui uma das dermatoses mais freqüentes: 15% a 20% da população têm pelo menos um episódio agudo da doença em sua vida, resultando em percentual que varia de um a 2% dos atendimentos nas especialidades de Dermatologia e Alergologia. A urticária é classificada do ponto de vista de duração da evolução temporal em aguda (inferior a seis semanas) ou crônica (superior a seis semanas). O tratamento da urticária pode compreender medidas não farmacológicas e intervenções medicamentosas, as quais são agrupadas em tratamentos de primeira (anti-histamínicos), segunda (corticosteróides e antileucotrienos) e terceira linha (medicamentos imunomoduladores). As medidas terapêuticas de segunda e terceira linha apresentam maiores efeitos adversos, devendo ser reservadas aos doentes que não apresentaram controle da doença com os de primeira linha, ou àqueles a respeito dos quais não é possível estabelecer uma etiologia, tal como nas urticárias auto-imunes.

Palavras-chave: Antagonistas de Histamina; Antagonistas dos receptores H1 de histamina; Antagonistas dos receptores H2 de histamina; Corticosteróides; Ciclosporina; Histamina; Mastócitos; Prostaglandinas; Urticária

Abstract: *Urticaria has diverse clinical presentations and causes. It is one of the most frequent dermatological conditions: 15% to 20% of population has at least one acute eruption during their lifetime, resulting in 1% to 2% of dermatological and allergological visits. Urticaria is classified based on its temporal evolution as acute (less than 6 weeks) or chronic (more than 6 weeks). Management strategies may involve non-pharmacological measures and drug interventions, which are grouped into first- (antihistamines), second- (corticosteroids and anti-leukotrienes) and third-line therapies (immunomodulators). Stronger, but potentially riskier, second- and third-line management may be justified for patients who do not respond to first-line therapy, or whenever a specific etiology cannot be determined, such as in autoimmune urticaria.*

Keywords: *Histamine antagonists; Histamine; Histamine H1 antagonists; Histamine H2 antagonists; Adrenal cortex hormones; Cyclosporine; Mast cells; Prostaglandins; Urticaria*

INTRODUÇÃO

A urticária foi descrita por Hipócrates como uma entidade distinta. Com o aumento da compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese dessa afecção, há evidências crescentes de sua heterogeneidade.¹ Estudos demonstram que cerca de 0,1% da população apresenta urticária e que as taxas de prevalência acumulativas variam

entre 15% e 20%.^{2,3} Entre os doentes com urticária, 50% continuarão a apresentar a doença um ano após a visita inicial ao médico, e 20% continuarão a experimentar episódios da doença por mais de 20 anos.²

⁴ Em 2003, o Consenso da Sociedade Francesa de Dermatologia para o Manejo da Urticária Crônica avaliou a literatura pertinente ao tema sob um siste-

Recebido em 24.10.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.10.2005.

¹ Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil, Ambulatório de Alergia Dermatológica - São Paulo (SP), Brasil.

² Mestre em Medicina. Médico dermatologista da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - e Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - HSPE - São Paulo (SP), Brasil.

³ Alergologista. Mestre em Medicina. Professora colaboradora da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC - Santo André (SP), Brasil.

⁴ Dermatologista. Doutora em Medicina. Professora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor Associado do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor Titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

ma de graduação de recomendações⁵ (Quadro 1), aqui adaptado a esta revisão.

DEFINIÇÕES

A urticária é caracterizada pelo rápido aparecimento de urticas, as quais podem ser acompanhadas pelo angioedema.^{1,2} O edema da derme superficial é denominado urticária, enquanto o edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal é chamado de angioedema.^{1,2} A urtica é lesão elementar dermatológica constituída por três características típicas: (I) edema central de tamanho variado, circundado por eritema reflexo; (II) prurido associado; (III) natureza efêmera, com a pele retornando ao aspecto normal geralmente em período que varia de uma a 24 horas.^{1,2} O angioedema é definido por: (I) edema súbito e acentuado da derme profunda e subcutâneo; (II) maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido; (III) acometimento freqüente das membranas mucosas, e (IV) resolução do quadro em torno de 72 horas, de forma mais lenta em relação às urticas.¹

CLASSIFICAÇÃO DA URTICÁRIA

A urticária e o angioedema podem ser classificados sob o ponto de vista dos mecanismos etiopatogênicos, como se observa no quadro 2, proposto por Grattan e cols.⁶

Outra forma de classificação da urticária e angioedema baseia-se no espectro das manifestações clínicas dos diferentes subtipos de urticária e está representada no quadro 3.¹

Outro fator importante nas urticárias é classifi-

car a intensidade da doença. Zuberbier e cols. propuseram um sistema de escore simples (Quadro 4).¹

Avaliações clínicas sequenciais devem ser realizadas em horários estabelecidos do dia para certificar-se da acurácia do escore obtido. Em geral, urticas grandes indicam doença mais grave e mais refratária ao tratamento.¹

Outro aspecto relevante é a cor da urtica. As urticas induzidas pela histamina são de cor clara, circundadas por um eritema róseo secundário à dilatação dos vasos cutâneos (Figura 1). As urticas de eritema vermelho acentuado, purpúricas ou violáceas, como por exemplo, na urticária vasculite, indicam dano vascular intenso e extravasamento de plasma formando a lesão.¹ O angioedema produz palidez cutânea e aumento de volume (Figura 2).

MECANISMOS ETIOPATOGÊNICOS

De forma sintética o quadro 5 discrimina os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogenia das urticárias.¹

A. O papel dos mastócitos e outros elementos celulares

O mecanismo básico de formação das urticas reside na tríplice reação de Lewis: eritema inicial pela dilatação capilar; resposta secundária produzida por uma dilatação arteriolar mediada por reflexos nervosos axonais; e formação da urtica causada pelo extravasamento de fluido do intravascular para o extravascular, secundário ao aumento da permeabilidade vascular.⁷ Essas reações podem ser reproduzi-

QUADRO 1: Sistema de graduação de recomendações para estudos clínicos

Níveis de prova científica encontrada na literatura	Grau de recomendação
Nível I ● Estudos comparativos randomizados com grande casuística ● Metaanálise de estudos randomizados comparativos ● Análise de decisões baseadas em estudos bem conduzidos	A (prova científica estabelecida)
Nível II ● Estudos comparativos randomizados com pequena casuística ● Estudos bem conduzidos, porém não randomizados ● Estudos de coorte	B (prova científica presumida)
Nível III ● Estudos de caso-controle	C (baixo nível de fundamentação científica)
Nível IV ● Estudos comparativos contendo viés ● Estudos retrospectivos ● Séries de casos ● Estudos epidemiológicos descritivos (longitudinais, transversais)	D (baixo nível de fundamentação científica)

Adaptado e traduzido de: Société Française de Dermatologie.⁵

QUADRO 2: Etiopatogenia da urticária e angioedema**Idiopática****Imune**

- IgE-dependente (hipersensibilidade tipo I de Gel e Coombs)
- Auto-imune [autoanticorpos contra o receptor de alta afinidade da IgE nos mastócitos (FcεRIα) ou contra a IgE]
- Imunocomplexos (urticária vasculite)
- Dependente do complemento (deficiência do inibidor da C1 esterase)

Não imune

- Agentes liberadores diretos dos mediadores dos mastócitos (ex. opióides e outros)
- Ácido acetil-salicílico, antiinflamatórios não hormonais e pseudoalérgenos alimentares
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA)

Adaptado de Grattan C, et al.⁶

das pela injeção intradérmica de vários mediadores vasoativos, comuns aos mastócitos, que são considerados os protagonistas na maioria dos casos de urticária e angioedema.⁷

A estimulação dos mastócitos na pele humana pode ocorrer: (I) por estímulo antigênico da IgE ligada ao receptor de alta afinidade para IgE (FcεRIα); (II) pela ativação do complemento (frações C3a e C5a); (III) por estímulos diretos como a acetilcolina; (IV) liberadores diretos da histamina (químicos denominados secretagogos), os quais provocam mobilização do cálcio, tais como a codeína, morfina, meperi-

dina, succinilcolina, d-tubocurarina, polimixina B, ácido acetil-salicílico, quinina, tiamina, dextram, meios de contraste iodados, composto 48/80, iontoforos do cálcio; (V) por outros compostos como os crustáceos, morangos e corantes; (VI) estímulos físicos (calor, frio, vibração, luz, pressão, água); (VII) neuropeptídeos (substância P); (VIII) proteína básica principal (MBP) do eosinófilo e (IX) citocinas (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF, Fator 4 plaquetário) (Figura 3).⁸

O estímulo imune melhor caracterizado aos mastócitos é a ligação de antígenos divalentes específicos aos seus receptores FcεRI.⁸ Todos os mastócitos

QUADRO 3: Classificação da urticária com base em sua duração, frequência e causas

Tipo de urticária	Duração
I. Urticária espontânea	
1. Urticária aguda	1. Inferior a seis semanas
2. Urticária crônica	2. Superior a seis semanas
2.a Urticária crônica contínua	2.a Diária ou quase diariamente durante a semana
2.b Urticária crônica recorrente	2.b Períodos livres de sintomas variando em dias a semanas
II. Urticárias físicas	Fatores desencadeantes
(i) dermografismo	(i) aplicação de forças mecânicas na pele (urticas surgem em 1 a 5 minutos).
(ii) urticária de pressão tardia	(ii) pressão vertical (urticas surgem entre três e oito horas após período de latência)
(iii) urticária de contato ao frio	(iii) ar frio/água/vento
(iv) urticária de contato ao calor	(iv) calor localizado
(v) urticária solar	(v) ultravioleta (UV) e/ou luz visível
(vi) urticária/angioedema vibratório	(vi) forças vibratórias, em geral, dispositivos pneumáticos
III. Tipos especiais de urticária	
(i) Urticária colinérgica	
(ii) Urticária adrenérgica	
(iii) Urticária de contato (alérgica ou pseudoalérgica)	
(iv) Urticária aquagênica	
IV. Doenças distintas relacionadas à urticária por aspectos históricos	
(i) Urticária pigmentosa (mastocitose)	
(ii) Urticária vasculite	
(iii) Urticária ao frio familiar	

Adaptado de Zuberbier T, et al.¹

QUADRO 4: Avaliação da intensidade da urticária

Escore*	URTICAS	PRURIDO
0	Nenhuma	Nenhum
1	Leve (< 20 urticas /24 horas)	Leve
2	Moderada (21-50 urticas/24 horas)	Moderado
3	Grave (> 50 urticas /24 horas ou grandes áreas confluentes de urticas)	Intenso

*Soma de escores (urticas+prurido)=(0-6). Adaptado de Zuberbier T, et al.¹

teciduais expressam FcεRI em sua superfície, os quais se ligam à porção Fc dos anticorpos IgE.^{9,10} Após o estímulo imune os mastócitos atravessam um período refratário, o que permite a regeneração dos mediadores associados a seus grânulos.⁸

O processo de degranulação pode ser inibido pela adrenalina, teofilina e AMP dibutil cíclico (AMPC), que atuam nos nucleotídeos cíclicos, bem como pela citocalasina B e colchicina, por sua vez interferentes no funcionamento dos microtúbulos e com a formação da proteína tubulina.⁷ A histamina liberada pode inibir uma futura degranulação por mecanismo de retroalimentação negativa, envolvendo os receptores H2 e elevando os níveis da AMPC.⁷ A acetilcolina, por sua vez, aumenta a liberação da histamina pelo fato de elevar os níveis do monofosfato de guanosina cíclico (GMPC).⁷

A degranulação dos mastócitos promove a liberação de mediadores pré-formados e geração de novos metabólitos derivados de lipídeos.⁸ Os mediadores pré-formados são compostos pela histamina (determinando prurido, vasodilatação, permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, secreção mucosa, quimiotaxia de leucócitos, produção de prostaglandinas, secreção ácida gástrica e imunoregulação), proteases naturais (triptase, a qual pode causar clivagem do C3 e fibrinólise; quimase e carbo-

xipeptidase A), heparina (anticoagulação local, inibição da ativação do complemento e neutralização da proteína básica maior), fator quimiotático de eosinófilos, fator quimiotático de neutrófilos e hidrolases ácidas (arilsulfatase, beta-glucuronidase, beta-hexosaminidase, responsáveis pela degradação enzimática).⁸

Os metabólitos derivados de lipídeos gerados pela degranulação dos mastócitos compreendem as seguintes substâncias: prostaglandina D2 (PGD2) (propriedades de vasodilatação, inibição da agregação de plaquetas, vasopermeabilidade, contração de músculos lisos), leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ (vasopermeabilidade, contração de músculos lisos e secreção mucosa) e LTB₄ (vasopermeabilidade, quimiotaxia, aderência, ativação e degranulação dos neutrófilos), fator ativador de plaquetas (vasopermeabilidade, contração de músculos lisos, secreção mucosa, agregação de plaquetas, quimiotaxia e ativação de neutrófilos e eosinófilos), tromboxano A2 (contração de músculos lisos, agregação de plaquetas), metabólitos oxigênio (citotoxicidade celular) e adenosina (vasopermeabilidade, contração de músculos lisos).⁸ Provavelmente a histamina é a principal mediadora, uma vez que apresenta maiores concentrações teciduais após a degranulação.⁸

A sucessão de mediadores secretados pelos mastócitos ativados inicia uma resposta imediata na urticária e pode ser capaz de desencadear estado



FIGURA 1: Urticária. Lesões eritemato-edematosas de contornos geográficos



FIGURA 2: Angioedema. Aumento de volume do lábio superior e palidez

QUADRO 5: Mecanismos possíveis nas urticárias

Mecanismos	Exemplos
a. Imunes	
a.1) induzida por antígenos	a.1) alergia a drogas, alergia a insetos e alergia alimentar
a.2) mediada por imunoglobulina; antígeno desconhecido	a.2) algumas urticárias físicas (frio, dermatografismo e solar)
a.3) auto-imune	a.3) urticária crônica "idiopática" com auto-anticorpos anti-receptor da IgE, antiIgE, antitireóide, lupo eritematoso sistêmico ou febre reumática
b. Infecções	
b.1) doenças virais	b.1) Hepatite A ou B, citomegalovírus, Coxsackie vírus
b.2) doenças bacterianas	b.2) <i>Helicobacter pylori</i> , <i>estreptococo</i>
b.3) infecções fúngicas	b.3) <i>Trichophyton sp.</i> , <i>Candida sp.</i>
b.4) parasitas	b.4) <i>Giardia lamblia</i> , <i>Ascaris</i> , strongilóides, entamoeba e trichinella
c. Pseudo-alérgico	
c.1) mediado pelo complemento	c.1) urticária ao calor, angioedema hereditário, reações a hemoderivados
c.2) desconhecido	c.2) antiinflamatórios não hormonais e alimentos
d. Outros	
d.1) químicos liberadores da histamina	Polications, codeína, polimixina B
d.2) doenças internas	Tumores, sarcoidose

Adaptado de Zuberbier T, et al.¹

mais persistente de inflamação, que segundo Schwartz (1991), é denominado resposta de fase tardia da urticária (Figura 4).⁹

Os eosinófilos constituem células associadas com as doenças alérgicas dependentes de mastócitos, embora sejam encontrados em alguns poucos subtipos de lesões urticariformes nos exames de histopatologia de rotina.¹⁰

B. Auto-imunidade na urticária

A urticária crônica idiopática constitui cerca de 70% das urticárias crônicas, sendo que percentual que varia de 25% a 50% delas demonstram auto-anticorpos liberadores de histamina direcionados contra os receptores FcεRIα ou, menos frequentemente, à IgE, ou ambos (Figura 5).¹¹⁻¹⁴ A presença desses auto-anticorpos caracteriza a denominada urticária crônica auto-imune.¹¹⁻¹⁴ Esses auto-anticorpos são do isotipo IgG1 e IgG3.¹¹⁻¹⁴ O diagnóstico clínico da urticária auto-imune (anticorpos antiFcεRIα ou antiIgE) é inferido pelo teste cutâneo do soro autólogo.¹¹⁻¹⁴ Esse teste é realizado por meio da coleta de sangue do doente, durante episódio de urticária, com separação do soro por centrifugação.¹¹⁻¹⁴ Posteriormente injeta-se por via intradérmica, na pele clinicamente não envolvida pela urticária, volume de 0,05ml do soro.¹¹⁻¹⁴ A reação na pele inoculada é submetida à leitura após 30 minutos.¹¹⁻¹⁴ A formação de uma urtica com diâmetro de pelo menos 1,5mm maior do que o edema provocado pela injeção de solução salina estéril, usada como controle, é considerada teste positivo (grau de recomendação B).¹¹⁻¹⁴

C. Participação do *Helicobacter pylori* e outras infecções bacterianas

Hizal e cols.¹⁵ demonstraram positividade no teste cutâneo do soro autólogo e altos níveis de anticorpos IgG anti-*Helicobacter pylori* nos doentes com urticária crônica, concluindo que a relação entre auto-imunidade e infecção pelo *Helicobacter pylori* merece estudos mais amplos.^{15,16} O Consenso Francês⁵ sobre Urticária realizado em 2003 sugere a ausência de relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e o curso da urticária crônica, recomendando a pesquisa da bactéria apenas quando houver sintomas digestivos (grau de recomendação B). Neste mesmo Consenso⁵ não se encontraram evidências da associação de infecções bacterianas ocultas (infecções dentárias ou sinusais, por exemplo) e urticária crônica.

D. Auto-imunidade à tireóide

Demonstrou-se que em até 20% dos doentes com urticária crônica refratária ao tratamento podem ser encontrados títulos elevados de anticorpos antitireóide (antiperoxidase e antitireoglobulina), enquanto se espera, na população geral, encontrá-los em apenas cerca de 3% a 4% dos indivíduos normais.¹⁷ O encontro da presença simultânea de auto-anticorpos antitireóide e anticorpos antiFcεRIα em alguns doentes com urticária crônica parece indicar a existência de um estado de doença secundário a um processo auto-imune e/ou uma ruptura na regulação imune.¹⁷ Essa idéia é reforçada por Rottem, que não correlacionou a direta participação dos auto-anticorpos contra a tireóide na etiopatogenia da urticária crônica, postulando que provavelmente estariam relacionados de

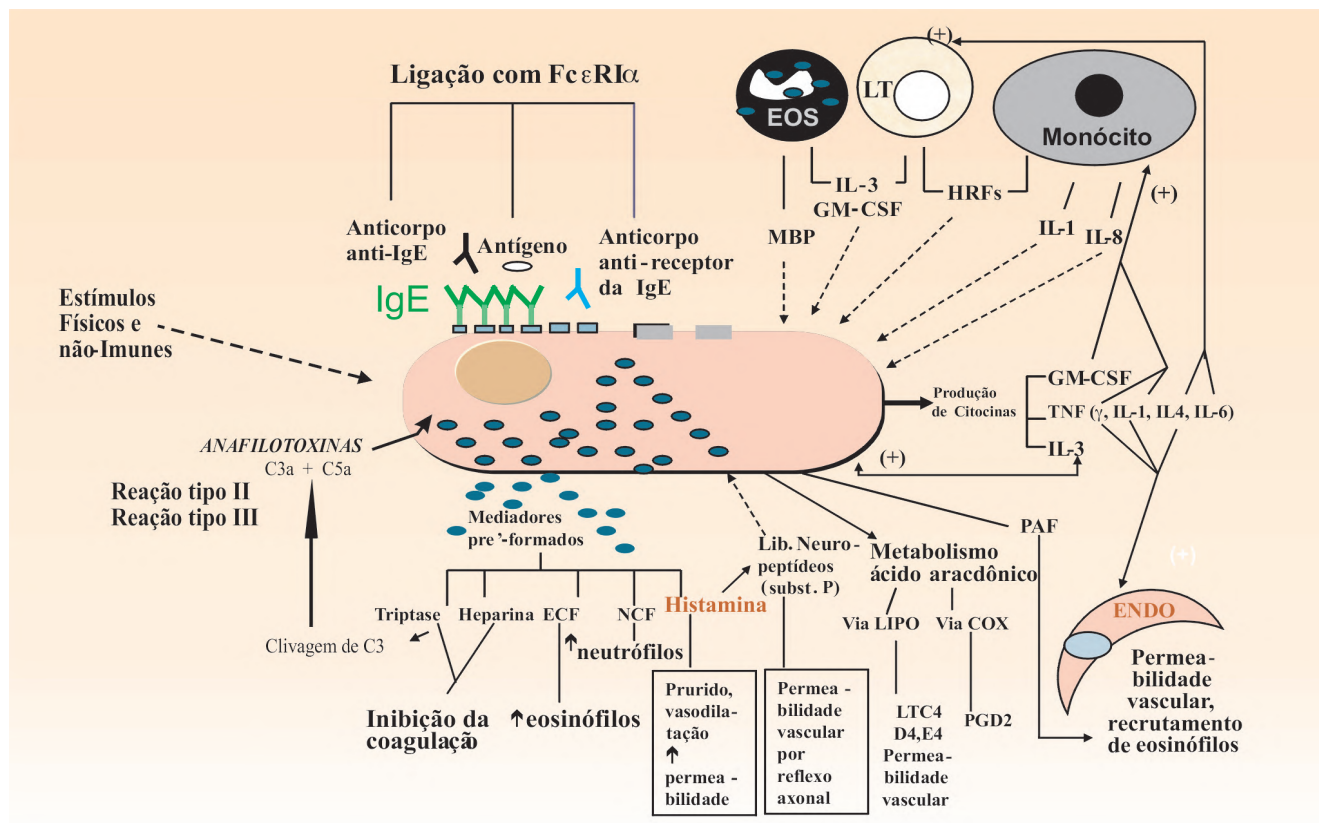


FIGURA 3: Estimulação mastocitária na urticária e eventos subsequentes: uma vez que o mastócito é estimulado por mecanismos imunes ou não imunes ocorre a degranulação, liberando mediadores pré-formados (histamina, triptase e heparina) e neoformados [metabólitos derivados de lipídios, especialmente a prostaglandina D_2 , leucotrienos e fator ativador de plaquetas (PAF)]. Com a persistência da estimulação ocorre a produção de citocinas como a IL-1, IL-3, IL-4, IL-8, IL-13, IL-16, TNF α e GM-CSF, que ativam vários outros elementos celulares (macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, linfócitos B, monócitos e células endoteliais). Adaptado de: Huston DP, et al.⁸

forma paralela, como eventos auto-imunes¹⁸ (grau de recomendação C).

E. Urticária de contato ao látex

A urticária de contato ao látex da borracha natural afeta pessoas expostas rotineiramente aos produtos feitos com esse material.¹⁹ Os grupos de maior risco consistem nos profissionais da área de saúde, trabalhadores da indústria da borracha e pessoas submetidas a múltiplos procedimentos cirúrgicos, tais como os portadores de espinha bífida.¹⁹ A urticária de contato ao látex da borracha consiste em uma reação do tipo I de Gel e Coombs, mediada pela IgE, a qual pode levar à anafilaxia e à morte. As reações ao látex da borracha ocorrem dentro de uma hora após a exposição ao látex.¹⁹

As manifestações clínicas da alergia ao látex dependem da via de exposição: via cutânea (urticária, dermatite e prurido), transportada pelo ar (rinite, conjuntivite, asma) e via mucosa (anafilaxia, taquicardia, angioedema, náusea, vômitos, dor abdominal, hipotensão).¹⁹ O látex causa pelo menos 10% de todas as reações anafiláticas intra-operatórias. Anafilaxia

tem sido relatada após o contato com bicos de mamadeiras, chupetas, vibradores vaginais, cateteres de Foley, preservativos de látex, balões infláveis (bexigas), elásticos odontológicos, tubos endotraqueais, adesivos de eletrocardiógrafos e alimentos preparados com luvas de borracha.¹⁹

F. Outros possíveis mecanismos etiopatogênicos

Tharp e cols.²⁰ sugeriram que a gastrina, um resíduo de peptídeo de 17 aminoácidos, liberada pelas células G do antro gástrico e duodeno proximal imediatamente após a alimentação, poderia estar envolvida nas reações anafiláticas e nas urticárias relacionadas após a ingestão de certos alimentos. Reforçando essa teoria encontra-se a observação de que uma correlação direta entre os sintomas clínicos com a detecção de IgE específica a um antígeno não é sempre possível nos casos suspeitos de alergia alimentar.²⁰ Esses autores demonstraram que a injeção intradérmica de gastrina ou pentagastrina provocou a liberação de mediadores dos mastócitos da pele. Sabe-se que a ingestão de proteínas provoca secreção significativamente maior da gastrina, em comparação com

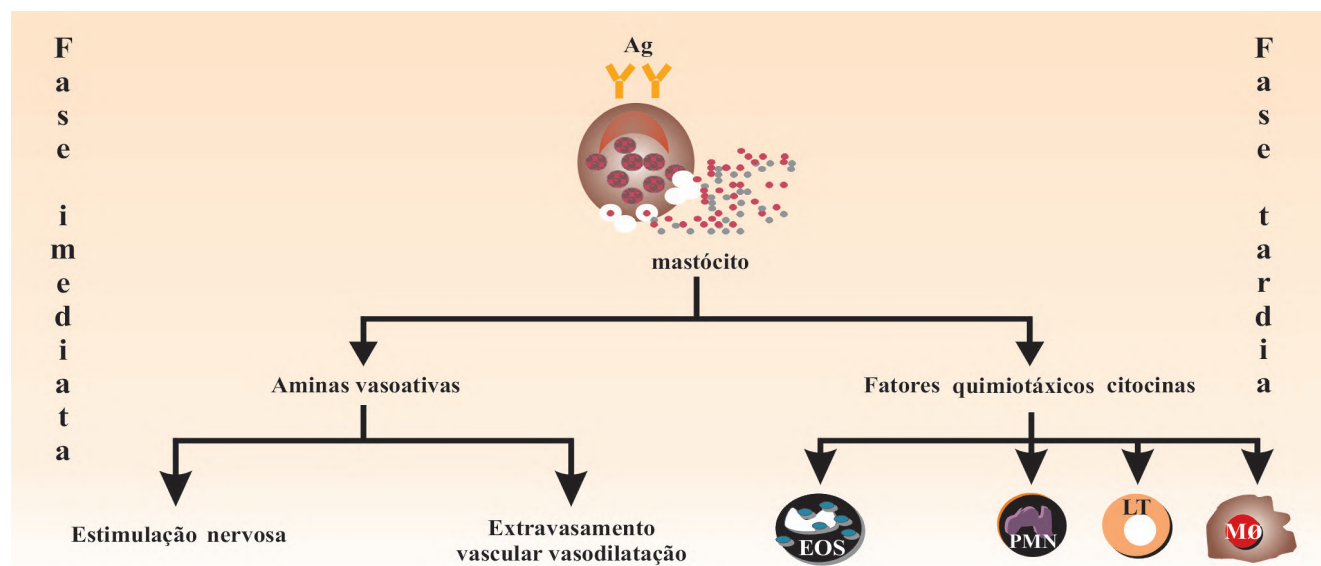


FIGURA 4: A hipersensibilidade imediata apresenta a fase imediata (dura até quatro horas) de liberação mastocitária, em que os principais mediadores envolvidos são os pré-formados (histamina, triptase) os quais estimulam as terminações nervosas que liberam neuropeptídeos (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e outros) que promovem vasodilatação e extravasamento capilar) e a fase tardia (início 4 a 6 horas e duração até 24 horas) com a liberação dos mediadores neoformados (prostaglandinas e leucotrienos) e citocinas que ativam elementos celulares (como eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos), os quais são responsáveis pela persistência mais duradoura das lesões urticadas EOS (eosinófilo), PMN (polimorfonuclear neutrófilo), LT (linfócito T) e Mo (macrófago).

carboidratos e lípidos.²⁰ Os referidos autores especularam que síndromes pós-prandiais de hipersensibilidade imediata-símile, tais como a anafilaxia induzida pelo exercício apenas após a alimentação, a hipotensão pós-prandial nos idosos e a urticária inexplicada após a alimentação poderiam ter como substrato a atuação da gastrina, influenciando a expressão clínica da liberação dos mediadores dos mastócitos nesses pacientes²⁰ (grau de recomendação C).

Nas urticárias recorrentes e crônicas postula-se que possa estar envolvida uma intolerância à histamina, determinada pela sobrecarga de histamina contida na dieta e/ou no metabolismo anormal da histamina (deficiência da diamino oxidase).²¹ A diamino oxidase é a principal enzima envolvida na degradação da histamina, com atividade predominante na mucosa intestinal.²¹ O álcool e alguns medicamentos [imipenem, dobutamina, pancurônio, pentamidina, verapamil, isoniazida, ácido clavulânico, diidralazina, cloroquina, acetilcisteína, metoclopramida e cefuroxime] podem diminuir a atividade dessa enzima e determinar maior sensibilidade a alimentos ricos em histamina ou alimentos geradores de histamina [peixes (atum, sardinha, anchova), queijos (parmesão, emental, Gouda), salame, lingüiça, certos vegetais (tomate), vinhos e cervejas].²¹ Diversos experimentos têm demonstrado deficiência da diamino oxidase nos enterócitos dos doentes com urticária crônica ou recorrente²¹ (grau de recomendação C).

O mecanismo de associação entre as infecções

dentárias e a urticária crônica permanece indefinido.²² Há relatos de exacerbações transitórias da urticária que ocorreram com febre alta, após tratamento dentário, sugerindo que a bacteremia e/ou toxemia decorrente do tratamento odontológico resultaria na indução da urticária, tanto via imune como por mecanismos não imunes.²² A liberação da histamina pelos mastócitos, por meio dos lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas da flora bucal, como exemplo a *Veillonella sp*, poderia ser relevante como fator patogênico na urticária nos doentes com infecção odontogênica, além de essas anafilotoxinas terem um possível efeito vasodilatador agudo direto determinando exacerbações da urticária²² (grau de recomendação C).

Em 2001, Kozel e cols.²³ avaliaram 220 doentes adultos com urticária. Destes, 72 (33,2%) apresentavam urticária física, 24 (10,9%) associação de urticária física e crônica idiopática, 78 (36%) urticária crônica idiopática, 20 (9%) devido a medicamentos, 15 (6,8%) por alimentos, quatro (1,8%) por infecções, três (1,4%) devido a doenças internas e dois (0,9%) com urticária de contato. Uma causa pôde ser identificada em 53,1% dos pacientes. Trinta e cinco por cento dos doentes estavam curados após um ano, e nesse período os sintomas diminuíram em 28,9% deles.²³ Remissão espontânea ocorreu em 47,4% dos doentes nos quais não se identificou causa para a doença, e em apenas 16,4% daqueles com urticária física.²³ Nesse estudo os doentes com urticária física apresentaram o pior prognóstico em relação à duração da doença:

Auto-anticorpos para os receptores da IgE nos mastócitos na Urticária Crônica

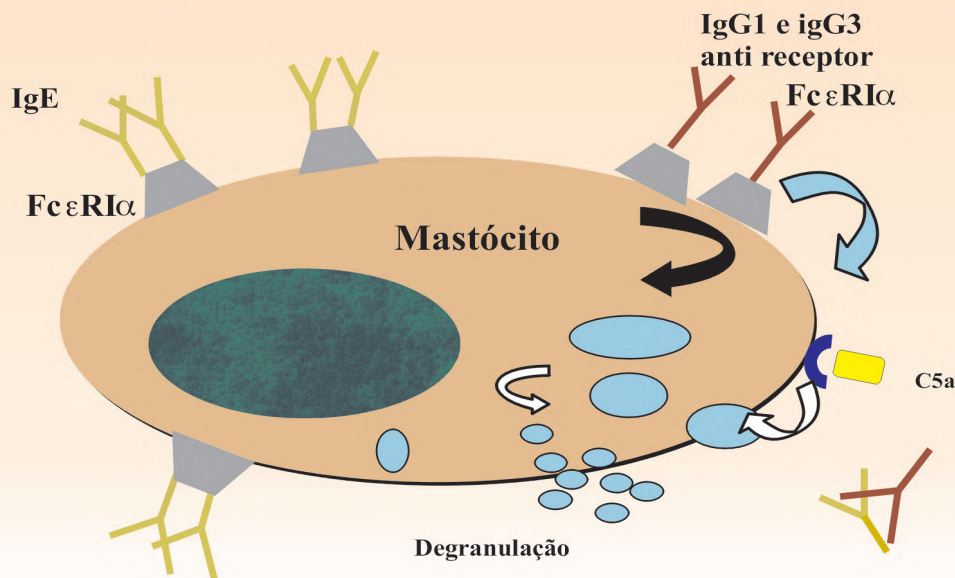


FIGURA 5: Urticárias auto-imunes. Postula-se a existência de um subgrupo de doentes com urticária crônica, no qual há anticorpos da classe IgG secretados em resposta a três possíveis antígenos: (I) à fração α do receptor de alta afinidade da IgE (Fc ϵ RI), (II) à própria IgE e (III) ao complexo formado pela IgG antiIgE. Esses auto-anticorpos são da subclasse IgG₁ e IgG₃ os quais fixam complemento intensificando mais ainda a degranulação mastocitária. Adaptado de: Greaves MW.¹⁴

84% deles tinham sintomas após um ano.²³

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

O exame histopatológico da urtica clássica demonstra edema da epiderme e da derme superficial e média, com dilatação das vênulas pós-capilares e vasos linfáticos da derme superficial.⁷ No angioedema alterações similares ocorrem na derme profunda e no subcutâneo.¹ Dependendo da duração da urtica, há infiltrado inflamatório misto perivascular de intensidade variável, constituído por neutrófilos e/ou eosinófilos, macrófagos e linfócitos do tipo T-auxiliares.¹ Na urticária de pressão tardia o infiltrado localiza-se preferencialmente na derme média e na profunda.¹

QUADRO CLÍNICO

Urticária aguda

As lesões são placas eritemato-edematosas grandes, pruriginosas, de início súbito e duração efêmera, acompanhadas, com frequência, de fenômenos gerais. O episódio de urticária aguda pode persistir por horas e até dias.²⁴ Não é difícil encontrar o fator desencadeante, estando, em geral, relacionado às causas listadas no quadro 6.²⁴ Em geral, não requer investigação, a não ser aquela sugerida pelos dados da anamnese.²⁴ As reações mediadas pela IgE a alérgenos ambientais (tais como o látex, castanhas ou peixe), quando causas da urticária aguda ou urticária de contato, podem ser investigadas pelo teste cutâneo de leitura imediata

(*prick test*) ou então pelo RAST (radioallergosorbent test) no sangue.²⁴ Há que ressaltar o fato de que, para ser valorizado, o resultado de ambos deve ser correlacionado com o contexto clínico.

Urticária crônica comum

A urticária é considerada crônica quando persiste por mais de seis semanas.²⁵ Cerca de 30% dos doentes com urticária apresentam urticária crônica.²⁵ De evolução recorrente, pode prolongar-se até mesmo por anos; há tendência à cura espontânea.²⁶ Raramente, apesar de investigação adequada, se encontra a etiologia.²⁶ Em geral, atinge o sexo feminino de idade adulta, é de tratamento difícil e apenas sintomático. Segundo o Guideline da *British Association of Dermatologists* de 2001, não se recomendam investigações para a maioria dos doentes com urticária crônica leve que responda ao uso de anti-histamínicos.²⁶ Para aqueles com doença mais grave e que não obtêm melhora com o tratamento convencional, um guia útil de investigação consiste em solicitar hemograma completo (o que auxilia na detecção de neoplasias hematológicas ou eosinofilia indicativa de infecções helmínticas intestinais), velocidade de hemossedimentação (normal na urticária crônica idiopática e geralmente elevada na urticária vasculite e na síndrome de Schnitzler).²⁶ A pesquisa de auto-anticorpos da tireóide e testes da função tireoideana podem ser indicados na suspeita de doença dessa glândula²⁶ (Quadro 7). Não há atualmen-

QUADRO 6: Causas da urticária aguda

- Origem idiopática
- Alimentos: frutas (por exemplo, morango), frutos do mar, castanhas, condimentos, chá, chocolate e produtos de laticínios
- Medicamentos: antibióticos (por exemplo, penicilinas e sulfonamidas), ácido acetil-salicílico e antiinflamatórios não hormonais, morfina e codeína
- Hemoderivados
- Radiocontrastes
- Infecções virais e doenças febris
- Picadas de abelha e vespa

te um teste laboratorial padronizado que avalie a presença dos auto-anticorpos liberadores de histamina, porém, em centros com experiência, o teste intradérmico com o soro autólogo oferece uma razoável sensibilidade e especificidade.²⁷

A urticária crônica ou a urticária vasculite pode ser associada a um grande número de doenças imunes sistêmicas ou síndromes raras, além de doenças auto-imunes do tecido conectivo (Quadro 8).²⁸

Urticárias físicas

As urticárias físicas formam um grupo heterogêneo de doenças devido à ampla variabilidade de estímulos desencadeantes ou formas clínicas variáveis, bem como a sua associação com outros tipos de urticária.²⁹ Isso sugere que nas formas tradicionais participam mecanismos não específicos, como um menor limiar de ativação mastocitária ou maior reatividade das células-alvo.²⁹ Isso tem sido observado em doentes com dermatografismo, que também podem sofrer de

hiperreatividade brônquica à histamina ou metacolina.²⁹ Por outro lado, mecanismos mais específicos podem ser relevantes na urticária solar e naquela que se relaciona ao calor. Contudo muitos questionamentos em relação aos mecanismos patogênicos das urticárias físicas permanecem não elucidados.²⁹

A seguir sintetiza-se a padronização internacional para investigação das urticárias físicas.³⁰

Dermografismo sintomático imediato (Urticária factícia): aplicação de uma pressão de menos de 36g/mm². O teste é realizado no dorso, com um instrumento denominado dermatômetro ou objeto de ponta romba.

Urticária de contato ao frio adquirida: aplicação de cubo de gelo envolvido em saco plástico sobre a pele por um período de cinco minutos. A resposta ocorre 10 minutos depois. Caso o teste do cubo do gelo for negativo, pode-se imergir o braço em água fria (5 a 10°C) por 10 minutos.

QUADRO 7: Investigação das urticárias

Tipo	HMG	VHS	Anticorpos Tireóide/TSH	C4	AP	Provocação
Urticária Aguda e Episódica	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urticária Crônica	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Urticária Física	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Angioede mas sem Urticas	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Urticária Contato	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Urticária Vasculite	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)

Adaptado de Grattan C, et al.⁶

AP: exame anatopatológico; HMG: hemograma; VHS: velocidade de hemossedimentação; (-): sem indicação do exame/ teste; (+): indica-se a execução do exame /teste

QUADRO 8: Urticária crônica e lesões urticariformes como manifestação cutânea de doenças sistêmicas e síndromes raras

I. Doenças genéticas

- Síndrome de Muckle-Wells (OMIM* 191900)
- Síndrome familiar auto-imune ao frio (OMIM 120100)
- Febre familiar do Mediterrâneo (OMIM 249100)
- Síndrome hiper IgD (OMIM 251170)
- Síndrome infantil crônica neurológica, cutânea e articular – Cinca (Chronic Infantile Neurologic , Cutaneous, and Articular syndrome) ou doença inflamatória multisistêmica de início neonatal – Nomid (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)
- Síndrome de Prier e Gricelli (OMIM 251170)

II) Doenças imunes

- Lupo eritematoso sistêmico
- Síndrome de Sjögren
- Doença de Still do adulto
- Artrite reumatóide juvenil (doença de Still)
- Doença do soro
- Crioglobulinemia (como precursora da púrpura palpável)
- Presença de auto-anticorpos contra a tireóide

III) Doenças hematológicas

- Hemoglobinúria paroxística
- Policitemia Vera (doença de Vasquez)
- Síndrome hipereosinofílica
- Angioedema episódico com eosinofilia
- Síndrome de Schnitzler

Adaptado de: Hauser C.²⁸

*OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), disponível em [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/)

Urticária ao frio reflexa: apenas a exposição do corpo ao frio induz a urtica, sendo o teste do cubo do gelo negativo. As urticas podem ser provocadas pelo resfriamento do corpo em sala a 4°C, por 30 minutos.

A urticária ao frio (UF) é entidade clínica distinta caracterizada por eritema, prurido e urticas na pele exposta ao frio. As lesões podem ser exclusivamente limitadas à área de contato com o frio ou podem ser generalizadas com maior risco de sintomas sistêmicos tais como cefaléia, calafrios, taquicardia e diarreia. As mucosas orais podem ser atingidas. Diferentes manifestações clínicas da UF têm sido descritas, incluindo dermografismo induzido pelo frio, UF localizada, UF perifolicular, UF colinérgica, UF tardia familiar autossômica dominante. A UF tardia tem latência de três a 24 horas após a exposição ao frio e dura cerca de 24 horas.

Na UF familiar sistêmica há uma erupção maculopapular, diferente da urticária clássica, que pode ser desencadeada por ventos frios.³¹ O diagnóstico pode ser estabelecido pelo teste do cubo do gelo ou água fria (15 minutos, 8°C).³¹ Por sua vez a UF pode preceder a presença de crioglobulinas ou mieloma múltiplo por vários anos e desaparecer com a redução das crioglobulinas. A UF tem sido descrita em associação com mononucleose infecciosa, hepatite, sarampo, HIV, borreliose, sífilis e infecções bacteria-

nas.³¹ Exames subsidiários indicados incluem hemograma, reações sorológicas para sífilis, hepatite, HIV, vírus de Epstein-Baar, pesquisa de crioglobulinas, aglutininas ao frio e criofibrinogênio.³¹

Urticária de pressão tardia: aplica-se uma roda perpendicularmente sobre o dorso ou a coxa do paciente, de 1,5cm de diâmetro, com um peso de 2,5 a 4,5kg, por 20 ou 15 minutos, respectivamente. Surgimento de urtica na área do teste no período de seis horas indica resultado positivo.

Urticária solar: pode ser testada por provocação com luz solar natural, luz monocromática ou ainda simulador solar artificial, por período de 10 minutos, quando se espera o surgimento de urticas.

Urticária aquagênica: aplica-se gaze embebida em água a 37°C, por 20 minutos, ou banha-se o doente em água na temperatura corporal.

Urticária de contato ao calor adquirida: aplica-se um frasco contendo água aquecida entre 38°C e 50°C por um a cinco minutos. As urticas surgem em poucos minutos no local da aplicação.

Angioedema vibratório: aplicação de um estí-

mulo vibratório (de preferência um vibrador de vórtex laboratorial) sobre o antebraço do doente por 15 minutos. Surgem urticas no local da aplicação até 10 minutos após o teste.

Urticária colinérgica: submete-se o doente a exercício físico (ex. corrida) até o ponto de sudorese, ou então, à imersão parcial do corpo em água aquecida a 42°C por 10 minutos. O teste provoca rápido aparecimento de urticas. Caso o teste seja negativo deve ser repetido em outro dia, para confirmação.

Angioedema

A urticária ocorre frequentemente com angioedema.² Quando isso é observado, o prognóstico é pior, com 75% dos doentes apresentando episódios recorrentes por mais de cinco anos.^{2,4} A abordagem para os doentes com angioedema pode ser similar àquela para os doentes com urticária.^{2,4} Entretanto, várias possibilidades diagnósticas podem estar envolvidas e devem ser lembradas: por exemplo, no angioedema hereditário, causado pela deficiência do inibidor da C1 esterase, o uso de esteróides anabólicos é efetivo.^{2,32} O quadro 9 demonstra um algoritmo de procedimento na investigação do angioedema.^{2,32}

O primeiro passo consiste em cuidadosa anamnese sobre a existência de história familiar da afecção e exame físico minucioso.² Se os níveis do quarto componente do complemento (C4) são normais, pode-se proceder à mesma investigação orientada para as urticárias.² Caso os níveis do C4 sejam diminuídos, deve-se proceder à dosagem da proteína inibidora da C1 esterase (C1-INH). Se a quantidade da proteína é normal e ainda os níveis de C4 são baixos, um teste funcional do inibidor da C1 esterase deve ser obtido, uma vez que um subgrupo de doentes com angioedema hereditário produz quantidades normais do C1-INH, porém com função anormal. Caso um resultado normal seja novamente obtido, conclui-se que o paciente não possui angioedema hereditário.²

Níveis diminuídos do C2 ou C4 conjuntamente com níveis normais do C1-INH podem resultar da exposição a contrastes radiológicos, bem como de síndromes com formação de imunocomplexos.² Caso os resultados das provas funcionais ou da dosagem do C1-INH resultem em valores reduzidos, os níveis séricos do C1q devem ser medidos, para distinguir-se o angioedema hereditário, mais facilmente tratável, da associação rara do angioedema adquirido com neoplasias, tais como linfomas de células B2.

Um nível reduzido do C1q pode derivar de uma síndrome paraneoplásica que consome o C1q e assim depleta secundariamente o C1-INH.³² Assim, níveis baixos do C1q devem conduzir a uma investi-

gação de neoplasia interna. Além dessa condição, McDuffie em 1973 descreveu a síndrome da urticária vasculite hipocomplementêmica, em que há anticorpos (preceptinas) dirigidos contra o C1q, com ou sem diminuição dos níveis do primeiro componente do complemento.³³ Esses anticorpos são dirigidos contra a porção colágeno-símile do C1q e são encontrados em 100% dos doentes com essa síndrome.³³ Os níveis do C3 e C4 podem variar do indetectável ao normal.³³

O diagnóstico de angioedema hereditário pode ser feito se o nível de C1q for normal e os níveis de C2 e/ou C4 e do C1-INH encontrarem-se reduzidos.^{2,32} Exceto pela idade de início e pela história familiar, o angioedema adquirido e a forma hereditária são duas síndromes clinicamente indistinguíveis.³² Esse diagnóstico é fundamental, uma vez que constitui uma doença potencialmente fatal e responde bem ao tratamento com esteróide anabólicos como o danazol e o stanazolol.^{2,32} O angioedema adquirido ocorre em percentual que varia de 0,1% a 0,5% dos doentes usuários dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA).³⁴ A maior ocorrência de angioedema entre afro-americanos parece dever-se aos menores níveis de bradicinina endógena nesses doentes e conseqüente maior sensibilidade às elevações de bradicinina induzidas pelos inibidores da ECA.³⁴ Nos doentes cujo angioedema se deve ao inibidor da ECA deve-se retirá-lo e substituí-lo por terapia alternativa.³⁴

O angioedema pode representar uma das manifestações clínicas da anafilaxia, a qual pode ser graduada de acordo com os parâmetros do quadro 10.³⁵

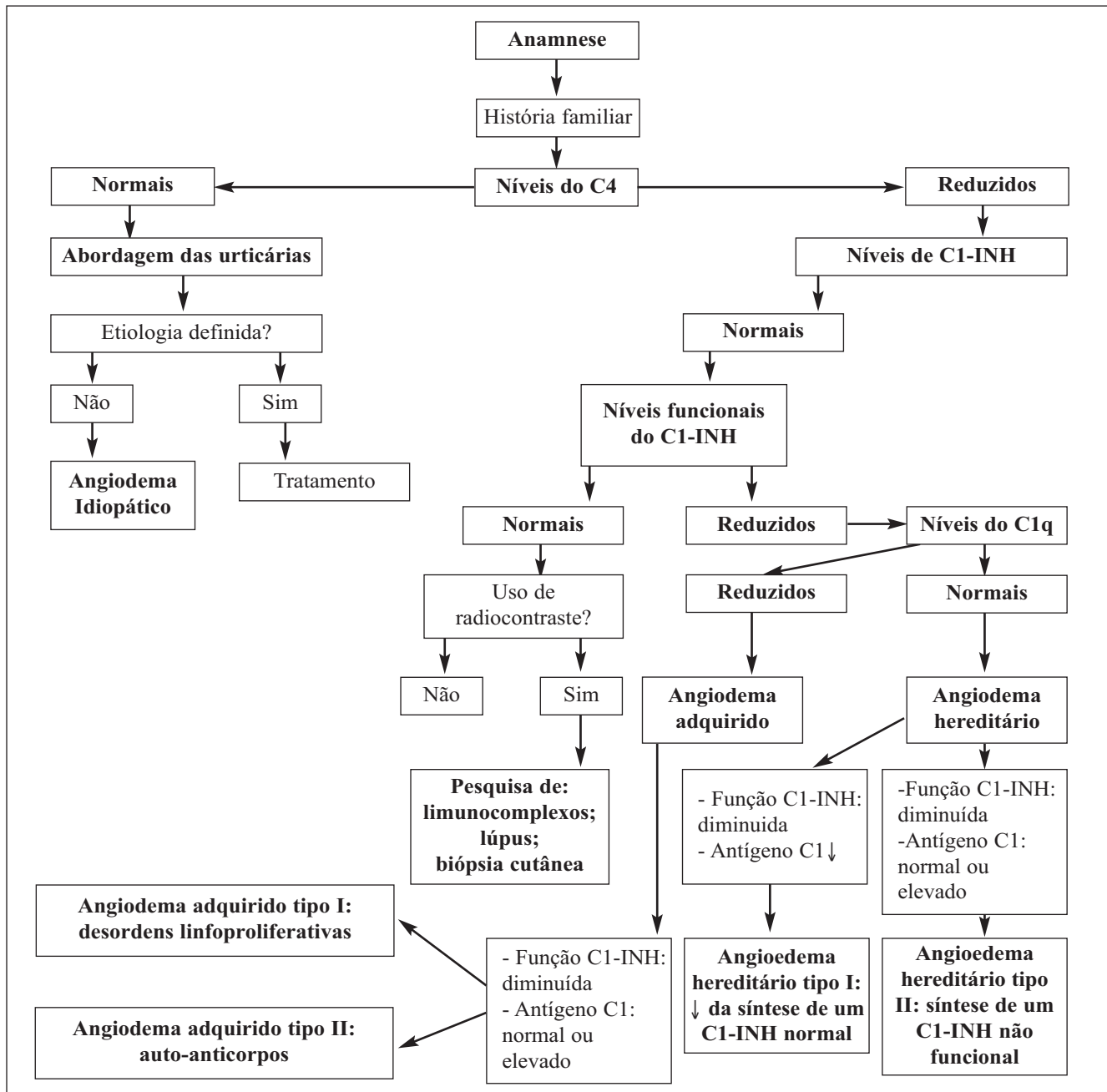
Diagnóstico etiológico das urticárias

A história detalhada do doente e o exame físico completo são fundamentais para o diagnóstico etiológico das urticárias.¹ Exames laboratoriais e testes de provocação orientados pela anamnese e exame físico complementam a investigação.¹

Os dados a serem perguntados ao doente devem incluir os seguintes itens:¹

1. Tempo do início da doença
2. Frequência e duração das lesões
3. Variação durante o dia/noite
4. Forma, tamanho e distribuição das lesões
5. Angioedema associado
6. Sintomas associados com as lesões (prurido, queimação, dor)
7. História familiar e pessoal de urticária e atopia
8. História prévia ou concomitante de alergia, infecções, doenças internas ou outras causas possíveis
9. Indução por agentes físicos ou exercício
10. Alimentos relacionados à urticária e hábitos alimentares

QUADRO 9: Algoritmo de investigação do angioedema



Adaptado de Cooper KD.² e Markovic SN, et al.³²

11. Exposição a inalantes

12. Uso de medicamentos (antiinflamatórios não hormonais, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, imunizações, hormônios, laxantes, supositórios, gotas oculares e instilações nasais e auriculares e medicamentos de medicina alternativa)

13. Tabagismo

14. Tipo de atividade profissional

15. Atividades recreativas

16. Ocorrência em relação a fins de semana, férias ou

viagens ao exterior

17. Implantes cirúrgicos

18. Reações a picadas de inseto

19. Relação ao ciclo menstrual

20. Resposta à terapêutica

21. Estresse

22. Qualidade de vida em relação à urticária

Os passos subsequentes dependem da natureza do subtipo de urticária e encontram-se resumidos no quadro 11. Diversos autores reiteram a recomendação contra o uso de protocolos gerais extensos e

QUADRO 10: Sinais e sintomas de gravidade da anafilaxia

Grau	Sintomas e sinais
1 leve (pele)	urticária, eritema generalizado ou angioedema
2 moderado (achados sugerindo envolvimento respiratório, cardiovascular ou gastrointestinal)	dispnéia, estridor, sibilos, náusea, vômitos, lipotímia, diaforese, desconforto torácico ou de laringe ou dor abdominal
3 grave (hipóxia, hipotensão ou comprometimento neurológico)	cianose, saturação de O ₂ por oximetria de pulso menor que 92%, hipotensão (PA sistólica < 90 mmHg), confusão, colapso e perda de consciência ou incontinência fecal e urinária

dispendiosos na investigação etiológica da urticária.¹ Os exames subsidiários mais recomendados para os vários subtipos de urticária estão resumidos no quadro 12.¹ Exames adicionais devem ser reservados a doentes selecionados. A alergia do tipo I de Gel & Coombs constitui causa rara de urticária crônica contínua, porém deve ser investigada na urticária crônica intermitente, enquanto as reações pseudo-alérgicas a alimentos e aditivos alimentares podem ser relevantes na urticária crônica contínua¹ (grau de recomendação B). A frequência das doenças infecciosas varia entre os diferentes grupos de doentes e em diferentes regiões do planeta. Como exemplo, as infecções pelos vírus da hepatite B e C são causas frequentes de urticária crônica no sudeste da Europa e incomuns no nordeste desse mesmo continente¹ (grau de recomendação B). A necessidade de investigar infestações intestinais parece variar entre os diferentes grupos de doentes de acordo com a endemicidade dessas doenças.¹ Atualmente o único teste disponível para inferir a presença de auto-anticorpos contra o receptor da IgE é o teste cutâneo do soro autólogo.¹

Diagnóstico diferencial das urticárias

Embora identificar uma erupção cutânea como a urticária não seja difícil, algumas condições podem ser morfolologicamente similares às da urticária, de forma a gerar confusão (Quadro 13).²

Diagnóstico diferencial do angioedema

Casos típicos de angioedema são facilmente diagnosticados. O edema agudo dos tecidos profundos deve ser distinguido da anafilaxia, e deve ser considerada a possibilidade de obstrução das vias aéreas.² Enquanto as lesões do angioedema duram tipicamente de 48 a 96 horas, as doenças que constituem diagnósticos diferenciais (Quadro 14) são mais duradouras.²

TRATAMENTO DA URTICÁRIA

A abordagem terapêutica das urticárias agudas é fundamentada no uso dos anti-histamínicos de segunda geração (não sedantes) como abordagem padrão.^{36,37} O uso dos anti-H1 de segunda geração na

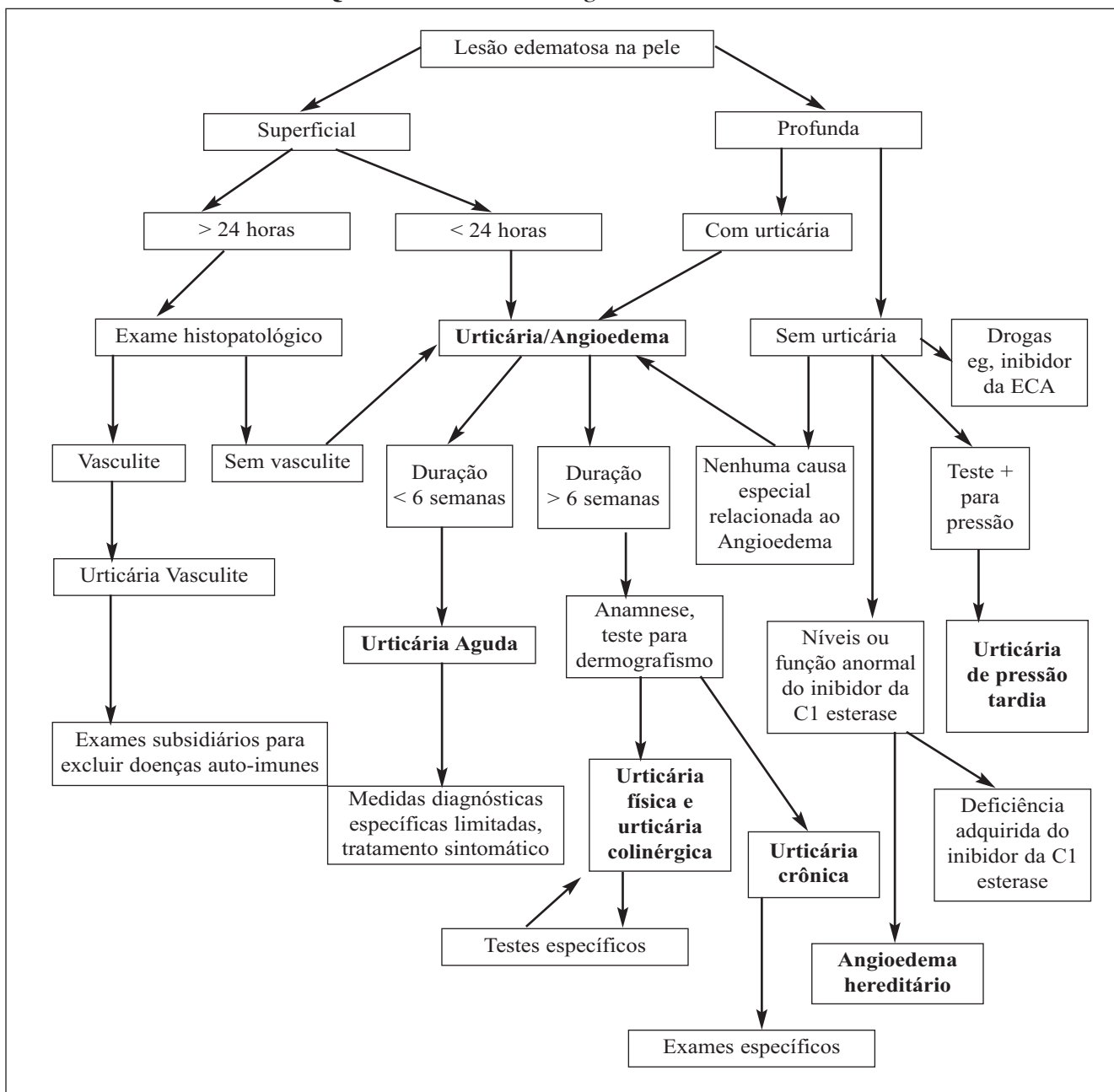
urticária aguda constitui a única intervenção terapêutica que apresenta grau B de recomendação, devido à presença de estudos controlados randomizados.³⁶ Um tratamento alternativo aos doentes que não respondem ao uso dos anti-H1 ou em que a apresentação da doença aguda é grave com angioedema associado é o uso de corticosteróide oral (prednisolona) na dose de 50mg/dia VO para adultos e 1mg/kg/dia para crianças, por três dias.^{36,38} Poon & Reid³⁹ revisaram a literatura sob o ponto de vista da melhor evidência científica do uso de corticosteróides na urticária aguda e concluíram que a adição da prednisolona ao tratamento anti-H1 na urticária controla mais rapidamente os sintomas e propicia uma resolução mais rápida da doença (grau de recomendação B).

Se houver angioedema com sinais de evolução para anafilaxia (edema de laringe, edema de glote, broncoespamo, náuseas, vômitos, hipotensão arterial):⁴⁰ epinefrina (primeira medida terapêutica medicamentosa a ser adotada) em solução 1:1.000 (1mg/ml) via subcutânea ou, preferencialmente, intramuscular na coxa anterolateral (absorção mais rápida e níveis plasmáticos melhores do que os da injeção subcutânea ou intramuscular no braço) 0,2 a 0,5ml no adulto a cada cinco minutos; 0,01mg/kg (máximo de 0,3mg de dose total) nas crianças. A anafilaxia pode ser graduada conforme o quadro 10.⁴¹ Dependendo da resposta à epinefrina, podem ser necessárias outras medidas como:⁴⁰

- Elevar as extremidades inferiores, o que previne a hipotensão ortostática e auxilia o desvio da circulação da periferia para a cabeça e para o coração e rins.
- Manutenção da permeabilidade das vias aéreas. Máscara facial unidirecional com entrada de oxigênio. A intubação endotraqueal ou cricotomia pode ser considerada por médicos adequadamente treinados.
- Administrar oxigênio em fluxo de 6 a 8l/minuto.
- Estabelecer acesso venoso.

Usar solução salina intravenosa para reposição de fluidos.⁴⁰ Podem ser necessários grandes volumes de cristalóides (um a 2l de solução salina fisiológica

QUADRO 11: PASSOS no diagnóstico das urticárias

Adaptado de Cooper KD.²

para adultos que pode ser administrada em volume de cinco a 10ml/kg nos primeiros cinco minutos; 40 crianças podem receber cerca de 30ml/kg na primeira hora.⁴⁰ Caso persista a hipotensão, pode ser necessário o uso de expansores (soluções colóides).⁴⁰ Considerar ainda:⁴⁰

- infusão de epinefrina preparada adicionando-se 1mg (1ml) de epinefrina diluída a 1:1.000 a 250ml de solução glicosada a 5%, o que determina uma concentração de 4µg/ml. A solução é infundida intravenosamente na taxa de 1 a 4µg/minuto (15 a 60 gotas por minuto com dispositivo de microgotas [60

microgotas por minuto = 1ml = 60 ml/hora]), aumentando até o máximo de 10µg/min para adultos e adolescentes. Devido ao risco de arritmias potencialmente letais a epinefrina deveria apenas ser usada intravenosamente durante colapso cardiovascular ou em doentes profundamente hipotensos, que não tenham respondido à infusão de volume e a várias doses da epinefrina injetadas IM, e sempre sob monitorização cardíaca;

- considerar ranitidina, 1mg/kg, a qual pode ser diluída em dextrose a 5% no volume total de 20ml e injetada intravenosamente em cerca de cinco minu-

QUADRO 12: Avaliação diagnóstica dos tipos mais comuns de urticária

Tipo de urticária	Avaliação
I. Urticária espontânea	
1. Urticária aguda	1. Nenhum teste diagnóstico de rotina (a menos que fortemente sugerido pela história do doente)
2. Urticária crônica	2. Hemograma; VHS (elevada em doença sistêmica); avaliar omissão de drogas suspeitas (eg, antiinflamatórios não hormonais, inibidores da ECA); possivelmente: teste cutâneo do soro autólogo, teste para <i>Helicobacter pylori</i> e endoscopia digestiva alta se houver sintomas dispépticos, protoparasitológico seriado, hormônios tireoideanos e auto-anticorpos contra a tireóide se houver história familiar de tireoidopatia, testes cutâneos e IgE específica se a história clínica indicar nexos causais; dieta livre de pseudoalérgeno por três semanas, se os hábitos alimentares indicarem ingestão relevante dessas substâncias
II. Urticárias físicas	Fatores desencadeantes
I Dermografismo	I - provas específicas físicas
II Urticária de pressão tardia	
III Urticária de contato ao frio	III - teste do cubo do gelo ou água fria, hemograma, VHS e crioglobulinas
IV Urticária de contato ao calor	
V Urticária solar	
VI Urticária/angioedema vibratório	
III. Tipos especiais de urticária	
I Urticária colinérgica	(I e II) Exercício ou banho de imersão de acordo com a história do paciente
II Urticária aquagênica	
III Urticária adrenérgica	
IV Urticária de contato (alérgica ou pseudoalérgica)	
IV. Outras doenças	
I Urticária vasculite	Exame histopatológico de lesão cutânea, imunofluorescência direta, hemograma, VHS, FAN, complemento e urina tipo I

Adaptado de Zuberbier T, et al.¹

tos. Cimetidina (4mg/kg) pode ser usada intravenosamente em adultos;

- broncoespasmo resistente à epinefrina: albuterol 2,5 a 5mg em 3ml de solução salina e repetir quando necessário;

- hipotensão refratária à infusão de volume e injeções de epinefrina, usar dopamina 400mg em 500ml de soro glicosado a 5%, que pode ser administrado intravenosamente de 2 a 20µg/kg/minuto, com rígido controle hemodinâmico;

- em caso de doentes que utilizam betabloqueadores, o que complica o tratamento: glucagon 1 a 5mg (20-30µg/kg [máximo de 1mg]) intravenosamente por cerca de cinco minutos seguido por uma infusão (5-15µg/minuto);

- considerar o uso de glucocorticóides para pacientes com história de anafilaxia idiopática e asma e em doentes que experimentam anafilaxia grave e prolongada. Os glucocorticóides não atuam agudamente, porém podem prevenir anafilaxia recorrente ou protraída. Quando usados devem ser administrados a cada seis horas em dose equivalente à metilprednisolona (1 a 2mg/kg/dia). O uso oral de prednisona 0,5mg/kg pode ser suficiente para situações menos críticas;

- considerar transporte à unidade de terapia intensiva.

Nas urticárias crônicas^{10,42} o tratamento deve compreender as informações gerais dadas ao doente (orientações) e a farmacoterapia. Várias intervenções farmacológicas e não farmacológicas são possíveis, contudo, nenhuma é invariavelmente de sucesso. O tratamento deve ser individualizado às características do doente.

I) Orientações gerais ao doente:

- remover a causa identificada;
- explicação sobre a doença;
- reduzir o estresse emocional, o sobreaquecimento do corpo e a ingestão alcoólica;
- evitar o uso do ácido acetil-salicílico, antiinflamatórios não hormonais, codeína e morfina. Os analgésicos agravam a urticária crônica em 30% dos doentes. Aqueles que utilizam aspirina em baixa dose com finalidades antitrombóticas podem geralmente continuar o tratamento regular, embora alternativa à aspirina, tais como o clopidogrel, esteja disponível;
- doentes com angioedema devem evitar o uso dos inibidores da enzima conversora da angio-

QUADRO 13: Diagnósticos diferenciais da urticária

Prurigo estrófulo
Eritema polimorfo
Penfigóide bolhoso
Mastocitose
Vasculites e poliartrite
Lupo eritematoso
Erupções morbiliformes à droga

QUADRO 14: Diagnósticos diferenciais do angioedema (2)

Anafilaxia
Síndrome de Melkersson-Rosenthal
Erisipela
Celulite infecciosa
Dermatite de contato
Fotodermatite
Linfedema

tensina (inibidores da ECA). O angioedema pode se apresentar vários meses após o início do tratamento;

- dietas de exclusão (apenas se a anamnese sugerir nexo causal) e excluir, quando possível, aditivos alimentares como conservantes, salicilatos naturais e corantes, entre eles: metabissulfito de sódio, benzoato de sódio, glutamato monossódico, nitrato de sódio, tartrazina, eritrosina, ácido sórbico e hidroxianisol butilado.⁴³ Em relação ao glutamato monossódico não se concluiu relação de causa em um estudo controlado em doentes com urticária crônica⁴⁴ (grau de recomendação B). A alergia alimentar verdadeira é excepcional na urticária crônica, em contraste com a aguda, não havendo exames complementares específicos (grau de recomendação B).

II) Tratamento medicamentoso (Quadro 15):

- Tratamento medicamentoso de primeira linha;

Os anti-histamínicos orais são os medicamentos fundamentais no tratamento da urticária crônica, havendo resposta boa ou razoável em percentual que varia de 44 a 91% dos doentes, avaliando-se todos os tipos de urticária.⁴⁵ Podem ser utilizados os anti-histamínicos de segunda geração não sedantes ou pouco sedantes como a cetirizina, fexofenadina, loratadina, mizolastina e, mais recentemente, levocetirizina, desloratadina e ebastina, todos por via oral (grau A de recomendação). Pode-se iniciar o tratamento com um desses medicamentos: cetirizina 10mg/dia, fexofenadina 180mg/dia, desloratadina 5mg/dia, loratadina 10mg/dia ou epinastina 20mg/dia. Apresentam eficácia similar. Contudo, ao reduzido metabolismo hepático, a fexofenadina e a desloratadina são indicadas aos hepatopatas.

Caso a resposta não seja satisfatória com os anti-H1 não sedantes, pode-se introduzir um anti-H1 clássico à noite, devido a suas propriedades mais sedativas, sendo preferida pelos autores à hidroxizina 25mg antes de dormir; quando há angioedema associado optou-se também pelo uso do anti-H1 clássico, particularmente a hidroxizina, 25mg a 100mg/dia via oral, fracionando-se 25mg a cada oito ou seis horas. São ainda opções a clemastina, a dexclorfeniramina e a ciproheptadina. Pode-se utilizar a

doxepina, antidepressivo tricíclico, com potente efeito anti-histamínico (não deve ser associada à cimetidina).

O uso dos anti-histamínicos de primeira geração na gestação deve ser restrito. A clorfeniramina e a difenidramina são considerados medicamentos de categoria B pelo FDA (medicamentos cujos estudos em animais não mostraram efeitos adversos, mas não há dados disponíveis em humanos).^{46,47} Quanto aos anti-histamínicos de segunda geração, são considerados também categoria B da FDA a cetirizina e a loratadina.⁴⁶

A fexofenadina e a loratadina (e conseqüentemente a desloratadina) são considerados medicamentos compatíveis com o aleitamento materno.⁴⁶

A associação de antagonistas dos receptores H1 e H2 (cimetidina, ranitidina) tem respaldo teórico, porém eficácia discutida na literatura (grau C de recomendação). Os receptores H2 na pele influenciam a vasodilatação e a vasopermeabilidade, porém não determinam prurido nem eritema.

- Tratamento medicamentoso de segunda linha:

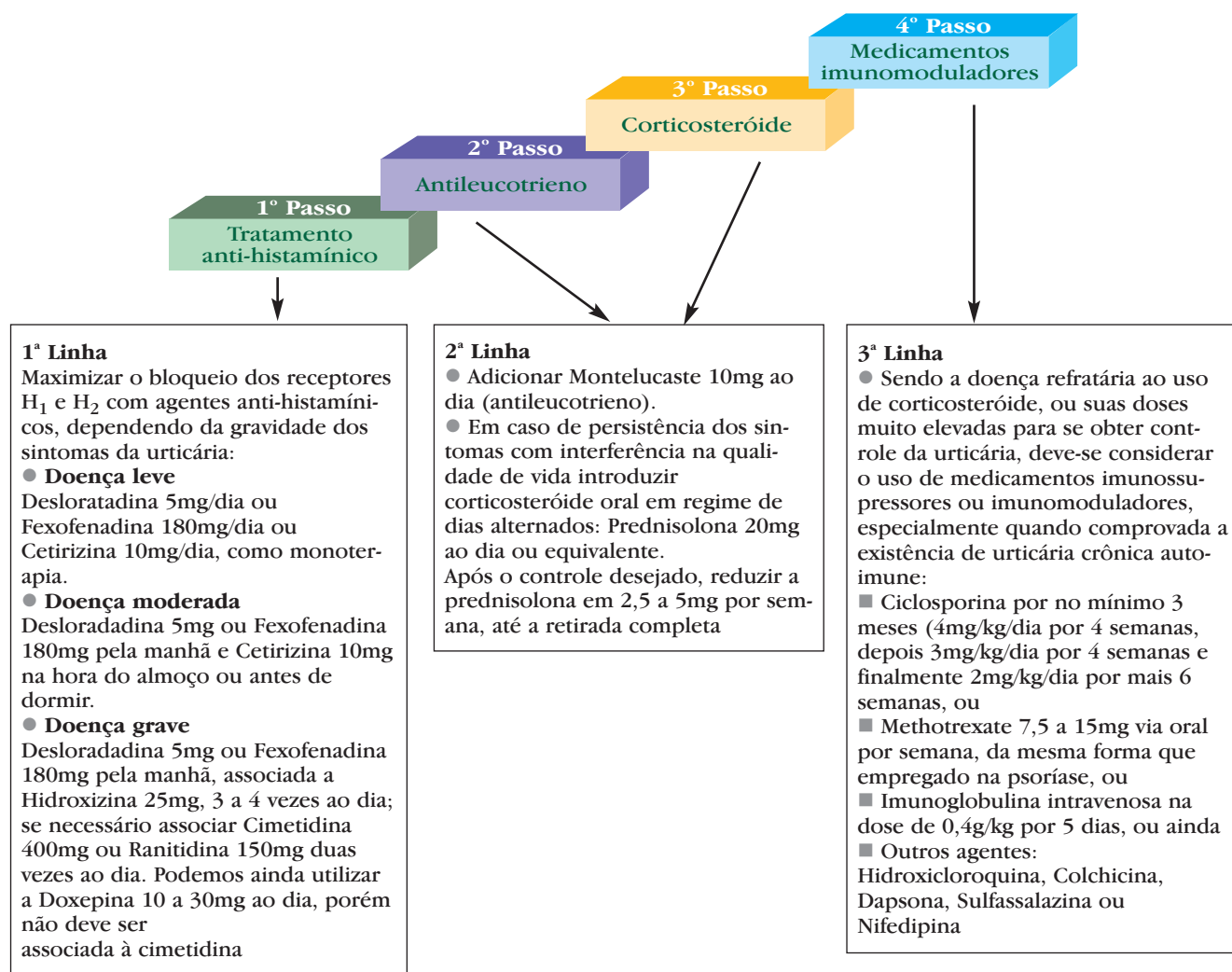
Os corticosteróides orais podem ser necessários sob a forma de curtos períodos de uso (sete a 14 dias) em exacerbações importantes da urticária crônica, que não responde completamente aos anti-histamínicos. O uso por períodos prolongados deve ser evitado.

Tedeschi e cols.⁴² encontraram boa resposta aos antileucotrienos (montelucaste) em cerca de 20% a 50% dos doentes que não respondiam à terapêutica, apenas com anti-histamínicos (grau B de recomendação).

- Tratamento medicamentoso de terceira linha (imunossupressores/imunomoduladores):

Nos portadores de doença grave e de curso persistente, com falência terapêutica às medidas anteriores, ou nos casos em que a investigação demonstrou ter a urticária base auto-imune, a terapia imunossupressora tem-se tornado uma opção, especialmente no contexto de estudos em centros universitários. No intuito de reduzir o uso de corticosteróides sistêmicos há estudos com ciclosporina, plasmáfereze e imunoglobulina endovenosa (grau C de recomendação). A ciclosporina pode ser utilizada

QUADRO 15: Passos no tratamento farmacológico da urticária crônica



em dose inicial de 4mg/kg/dia durante quatro semanas, sendo reduzida para 3mg/kg/dia por seis semanas e finalmente para 2mg/kg/dia por mais seis semanas.³⁷ A imunoglobulina endovenosa é administrada 0,4g/kg/dia por cinco dias, em infusão lenta.⁴⁸

Outros medicamentos, com efeito imunomo-

dulador, porém sem estudos controlados, de casuística pequena e de eficácia não totalmente comprovada, são empregados de forma alternativa ao insucesso da terapêutica convencional, como sulfassalazina, hidroxicloroquina, methotrexate, warfarin, colchicina e sulfona (grau C de recomendação).^{36,42} □

REFERÊNCIAS

1. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, Stingl G, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. J Invest Dermatol Symp Proc. 2001; 6:123-7.
2. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. J Am Acad Dermatol. 1991;25:166-76.
3. Criado RFJ, Criado PR, Sittart JAS, Pires MC, Mello JF, Aun WT. Urticária e doenças sistêmicas. Rev Assoc Med Bras. 1999;45:349-56.
4. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RC. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. Br J Dermatol. 1969;81:588-97.
5. Société Française de Dermatologie. Consensus Conference Management of chronic urticaria. Eur J Dermatol. 2003;13:385-92.
6. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-edema. Br J Dermatol. 2001;144:708-14.
7. Criado PR. Resposta inflamatória na urticária aguda desencadeada por exposição a medicamentos: estudo

- ultra-estrutural [tese]. São Paulo: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; 2002.
8. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am*. 1992;76:805-40.
9. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:190-203.
10. Haas N, Motel K, Czarnetzki BM. Comparative immunoreactivity of the eosinophil constituents MBP and ECP in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res*. 1995;287:180-5.
11. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:645-57.
12. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy*. 2000;55:309-20.
13. Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:664-72.
14. Greaves MW. Immunology and inflammation: type I allergy and intolerance. *J Dermatol Treat*. 2000;11:S27-S30.
15. Hizal M, Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2000;39:443-5.
16. Federman DJ, Kisner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:861-4.
17. Turktaş I, Gockora N, Dermisoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997;36:187-90.
18. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev*. 2003;2:69-72.
19. Warshaw EM. Latex allergy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:1-24.
20. Tharp MD, Thirlby R, Sullivan TJ. Gastrin induces histamine release from human cutaneous mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:159-65.
21. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy*. 1990;20:373-6.
22. Goga D, Vaillant L, Mateu J, Ballon G, Beutter P. The elimination of dental and sinus infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1988;89:273-5.
23. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:387-91.
24. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)*. 1996;76:295-7.
25. Greaves MW, Sabroe RA. Allergy and the skin. I - Urticaria. *BMJ*. 1998;316:1147-50.
26. Grattan C, Powell S, Humphreys F. British Association of Dermatologists. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol*. 2001;144:708-14.
27. Bindslev-Jensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J, Ortonne J-P, Schöpf E, et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:175-80.
28. Hauser C. Chronic Urticaria. In: Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, Williams H, editors. Evidence based Dermatology [Monograph on the Internet]. England: BMJ Publishing; 2003. [cited 2005 Oct 12]. Available from: http://www.bmjbpb.com/chapters/0727914421_sample.pdf
29. Grabbe J. Pathomechanisms in Physical Urticarias. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2001;6:135-6.
30. Kobza Black A, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21:424-6.
31. Claudy A. Cold urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2001;6:141-2.
32. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000;132:144-50.
33. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:311-40.
34. Karim MY, Masood A. ACE-inhibitors and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:539.
35. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:371-6.
36. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy*. 2003;58:1224-34.
37. Simons FER. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:703-6.
38. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)*. 1996;76:296-7.
39. Poon M, Reid C. Do steroids help children with acute urticaria? *Arch Dis Child*. 2004; 89:85-6.
40. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115: S483-S523.
41. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:371-6.
42. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:297-305.
43. Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:531-2.
44. Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr*. 2000;130:1063S-6S.
45. Kozel MAM, Sabroe RA. Chronic Urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64:2516-36.
46. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines. Actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*. 2005;65:341-84.
47. Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351:2203-17.
48. Grattan C. Chronic urticaria: general principles and management. In: Greaves MW, Kaplan AP, editors. Urticaria and angioedema. Nova York: Marcel Dekker; 2004. p.343-68.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Paulo Ricardo Criado

Rua Xingu, 245/182 - Bairro Valparaíso.

09060-050 Santo André SP

Tel/Fax: (11) 4426-8803

E-mail: prcriado@uol.com.br