

## Urticária de pressão tardia

### *Delayed pressure urticaria*

Andréa H. S. Pires<sup>1</sup>, Solange O. R. Valle<sup>2</sup>,  
Renata N.T. Prioli<sup>1</sup>, Alfeu T. França<sup>3</sup>

#### Resumo

A urticária de pressão tardia é uma forma rara de urticária física. Caracteriza-se pelo surgimento tardio de edema profundo, doloroso e eritematoso, em áreas submetidas à pressão após quatro a seis horas, com duração de 12 a 72 horas.

Os sintomas com frequência interferem na qualidade de vida do paciente, podendo ser uma doença incapacitante. Os pacientes com múltiplas lesões podem apresentar febre, cefaléia e artralgia.

O diagnóstico pode ser feito por anamnese minuciosa, exame físico e aplicação teste com peso. Os achados laboratoriais tais como velocidade de hemossedimentação elevada e leucocitose podem complementar o diagnóstico clínico.

De todos os tipos de urticária, a urticária de pressão é a mais difícil de tratar, visto que os anti-histamínicos H1 não são eficazes. Embora o uso de anti-inflamatórios não esteroidais esteja indicado, eles podem exacerbar uma urticária crônica idiopática associada. Glicocorticóides sistêmicos podem ocasionar efeitos adversos. Drogas alternativas, como a dapsona e a sulfasalazina podem ser úteis.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(5):183-186 Urticária; urticária física; urticária de pressão tardia; revisão de literatura.

#### Abstract

Delayed pressure urticaria (DUP) is a rare form of physical urticaria. It is characterized by the delayed onset of painful, deeper, erythematous swelling in areas exposed to pressure after 4–6 hours, lasting 24 to 72 hours.

Symptoms often interfere with patients' quality of life and DUP can be an incapacitating disease. Patients with multiple lesions may have fever, headache and arthralgias.

The diagnosis can be made from a careful history, physical findings, and by applying weights. Laboratory findings such as raised erythrocyte sedimentation rate and leukocytosis can add further support to the clinical diagnosis.

Of all types of urticaria, pressure urticaria is the most difficult to treat since classical antihistamines H1 are ineffective. Although the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are advocated, it may exacerbate an associated chronic idiopathic urticaria. Oral glucocorticoids can lead to adverse effects. Alternative drugs, like dapsona and sulfasalazina may be helpful.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(5):183-186 Urticaria; physical urticaria; delayed pressure urticaria; literature review.

1. Especialista em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
2. Mestre em Imunologia Clínica pela FM da UFRJ. Médica do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ). Médica da Gerência do Programa da Criança da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.
3. Livre-Docente - Professor Associado da FM da UFRJ. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, RJ. Chefe do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital São Zacharias, RJ.

Artigo submetido em 02.04.2007, aceito em 13.06.2007.

#### Introdução

A urticária de pressão tardia (UPT) é uma doença rara. Na sua forma isolada constitui menos de 2% de todas as urticárias<sup>1,2</sup>. Foi descrita por Urbach em 1949<sup>3</sup>. Está associada à urticária crônica (UC) em até 37% dos casos<sup>1,4,5,6,7</sup>. Em contrapartida, cerca de 94% dos pacientes com UPT têm UC<sup>8</sup>. Alguns também apresentam dermografismo tardio<sup>5,9</sup>.

A frequência é maior nos homens e surge entre as terceira e quinta décadas de vida<sup>5,9</sup>, mas há relato de casos na adolescência<sup>3</sup>.

#### Características clínicas

Clinicamente é caracterizada pelo aparecimento de edema profundo, doloroso, eritematoso, ocorrendo de 30 minutos a 9 horas após o estímulo, com duração de 12 a 72 horas. O prurido praticamente é inexistente, mas há queixa de dor local e sensação de queimação<sup>2,3,5,9,10</sup>.

Pode estar associada à febre, cefaléia, calafrios, mal-estar e artralgia. Tais sintomas coincidem com a fase ativa da UPT, e são mais intensos quando existem múltiplas lesões<sup>2,3,5,11</sup>. Alguns pacientes referem certa hipertonia após situações que envolvam edema em grandes superfícies cutâneas, tais como subir em árvores ou após uma luta livre<sup>3</sup>. As lesões podem se localizar em qualquer região do corpo, porém os locais mais frequentes são as regiões palmares, plantares, lábios e membros superiores, por causa do ato de aplaudir, caminhar, beijar e carregar peso<sup>2,9</sup>.

Os achados laboratoriais são leucocitose e aumento da velocidade da hemossedimentação<sup>2,3,5,9</sup>. Há relato de uma forma com apresentação bolhosa<sup>12</sup> e outra de ocorrência familiar<sup>4</sup>.

#### Fisiopatologia

Ainda não está esclarecida. Possivelmente, mais de um fator deve estar envolvido<sup>1</sup>.

As cininas são os mediadores que causam mais dor do que prurido, devendo ser consideradas, já que as lesões são descritas como em queimação ou dolorosas<sup>9</sup>. Neste sentido, a UPT tem relação com o dermografismo tardio, onde ambos seriam gerados por uma alteração na via das cininas, sendo manifestações da mesma doença desencadeada por diferentes formas de pressão<sup>13</sup>.

As cininas inativam as cininas, e já foi demonstrado que sua atividade é inibida quando em pH baixo. A queda local do fluxo sanguíneo gerada pela pressão diminui o pH naquele ponto, inativando as cininas e potencializando a atividade das cininas<sup>12</sup>.

Alguns autores sugerem associação da UPT com atopia em até 25% dos casos<sup>7</sup>.

Embora a UPT não seja uma reação imediata do tipo I, há evidência de possível associação com alergia alimentar. Alguns pacientes que apresentavam testes de puntura de leitura imediata e IgE sérica específica para determinados alimentos, ficaram assintomáticos com a dieta de exclusão. É possível que a alergia alimentar atue como um fator facilitador<sup>14</sup>.

O quadro clínico e o histológico lembram uma reação cutânea semitardia (RCST). Esta é uma reação inflamatória IgE mediada, prolongada, que se torna aparente três a quatro horas após a aplicação intradérmica do alérgeno, tendo pico de ação após seis a doze horas, e se resolve em torno de 24 a 72 horas. Caracteriza-se por eritema, edema e dor. Na avaliação histopatológica apresenta edema e infiltrado celular perivascular<sup>15,16</sup>. Alguns pacientes com UPT desenvolvem uma RCST após teste cutâneo de leitura imediata do tipo puntura para alimentos, se beneficiando com a dieta de exclusão<sup>17,18</sup>. Os mecanismos patogênicos desta associação permanecem obscuros. É possível que haja participação de IgE ou IgG<sub>4</sub>. A reexposição subsequente ao alimento pode liberar mediadores, ocasionando as lesões de urticária, e/ou podem deixar os mastócitos mais frágeis, abaixando o limiar de liberação do mediador à pressão.

A histamina por si só, não causa a lesão tardia, mas pode ser um gatilho. Outros mediadores derivados dos mastócitos devem ter papel coadjuvante na formação da RCST<sup>18,19</sup>. Os pacientes com UPT apresentam forte RCST após injeção subcutânea do composto 48/80 (P-metoxi-N-metilfenetilamina - degranulador de mastócitos), enquanto que nos pacientes com UC isto não ocorre. Talvez haja secreção excessiva de um mediador específico, ou uma resposta específica de células efetoras ou órgãos alvo envolvidos (por exemplo, vasos sanguíneos). A pele do paciente com UPT pode ser mais reativa aos mediadores derivados dos mastócitos<sup>5,16,19</sup>.

A possibilidade de que a pressão degranule mastócitos é sustentada pela observação de que o número de células coradas é significativamente menor nos locais de edema do que na pele não submetida ao teste de provocação com pressão<sup>20</sup>. Os mastócitos são necessários para o desenvolvimento das lesões por pressão, prova disto, é que a depleção prévia por aplicação do composto 48/80 deixa o local refratário à lesão<sup>19</sup>.

A quantidade de histamina no fluido do local de edema gerado por pressão geralmente está apenas discretamente elevada. Talvez isto se deva ao fato de histaminases serem liberadas do infiltrado leucocitário nos locais submetidos à pressão<sup>5</sup>.

Especula-se que a interleucina 1 (IL-1) seja liberada na pele exposta à pressão, e que seja a responsável pela febre, mal-estar, mialgia, artralgia e leucocitose<sup>12</sup>. A IL-1 parece estar armazenada no meio intracelular em um estado biologicamente inativo, e seja liberada na pele inflamada, iniciando a síntese de IL-6 pelas células epidérmicas, endoteliais e fibroblastos<sup>11</sup>.

A IL-6 compartilha muitas propriedades biológicas com a IL-1. O aumento das proteínas de fase aguda, a febre e o

mal-estar dos pacientes com lesões moderadas, se dará por sua liberação na circulação. Embora a IL-6 não seja exclusiva da UPT, já tendo sido encontrada em lesões de micose fungóide, dermatite crônica actínica e psoríase, seu nível se encontra bem mais elevado na UPT<sup>11</sup>.

Os eosinófilos também participam da gênese da UPT. A histologia da lesão é caracterizada por eosinofilia dérmica progressiva, em associação a infiltrado mononuclear perivascular e com neutrófilos dispersos. A ativação de eosinófilos se torna evidente com o depósito tissular da proteína básica principal. Esta e outras proteínas dos grânulos de eosinófilos induzem a liberação de histamina de basófilos e mastócitos, e causam reação imediata de eritema e edema quando injetadas sob a pele<sup>15</sup>. Os eosinófilos podem contribuir para a reação inflamatória pela produção de leucotrieno C<sub>4</sub>, fator de ativação plaquetária (PAF) e substância P. O leucotrieno C<sub>4</sub> e o PAF são agentes vasodilatadores; o PAF também é um potente quimiotático para eosinófilos. Há controvérsias sobre o envolvimento de neutrófilos na UPT. Talvez reflita uma resposta inflamatória não específica ao trauma.

Como alguns pacientes com UPT têm resposta favorável aos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e aos anti-leucotrienos, pode-se inferir que os produtos do metabolismo do ácido araquidônico possam ter importância na formação das lesões<sup>8,9,21</sup>. O leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) é um potente agente quimioatraente tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e quando injetado sob a pele provoca uma endureção eritematosa prolongada na qual são encontrados neutrófilos e eosinófilos<sup>8</sup>. Os mediadores gerados pelas células inflamatórias, incluindo LTB<sub>4</sub> pelos neutrófilos e LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> pelos eosinófilos, podem aumentar a reação inflamatória. A prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) é um potente vasodilatador que é liberado durante várias reações inflamatórias, e pode agir sinergicamente com os outros mediadores, entretanto, estudos com o exsudato no local das lesões não confirmaram tal hipótese<sup>8</sup>. Além disto, cerca de 43% dos pacientes com UPT têm intolerância à aspirina e drogas correlatas. Os corticosteróides bloqueiam o metabolismo do ácido araquidônico<sup>5</sup>.

A ativação endotelial vascular, com aumento específico e sequencial da expressão das moléculas de adesão, parece ser uma resposta precoce na UPT. Já foi demonstrada a elevação moderada de CD62E (E-selectina) ao longo da derme após cerca de seis horas do estímulo da pressão. Sabe-se que os mastócitos podem liberar fator de necrose tumoral- $\alpha$  pré-formado ou IL-1 neo-sintetizada, os quais são capazes de induzir a expressão de CD62E nas células endoteliais<sup>12</sup>.

O anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  é um tipo de auto-anticorpo contra a cadeia  $\alpha$  do receptor de alta afinidade de IgE, que induz a liberação de mediadores de basófilos e mastócitos. A frequente associação da UPT com a UC auto-imune levanta a hipótese de etiologia similar. O teste do soro autólogo tem se mostrado um marcador confiável da presença de auto-anticorpos em pacientes com UC<sup>1</sup>.

## Histologia

Depende do momento em que for realizada a biópsia após o estímulo. Os achados histológicos consistem em infiltrado predominantemente perivascular de eosinófilos e neutrófilos em biópsias realizadas em torno de quatro a seis horas após o teste de provocação com pressão, e de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos após 24h do estímulo, além de edema das camadas média e profunda da derme. Áreas não provocadas permanecem normais<sup>10,11,20</sup>.

Empregando-se a técnica de imunofluorescência não foi visualizada a participação de imunoglobulinas, complemento ou fibrina<sup>10,19,22</sup>.

## Diagnóstico

A pesquisa de UPT deve ser feita em todos os pacientes com UC. A maioria não identifica relação causal entre o estímulo e o surgimento do edema<sup>3,13</sup>.

O diagnóstico pode ser feito pela anamnese e confirmado com um teste de provocação. Há várias técnicas descritas, entre elas, o dermatografômetro<sup>7,8,23</sup> com 100g/mm<sup>2</sup> colocado perpendicularmente no dorso do paciente por 70 segundos ou a técnica de Warin<sup>3,9,13,22,24</sup>, na qual a lesão pode ser reproduzida aplicando-se uma pressão equivalente a quatro quilos, por cinco minutos sobre a pele do 1/3 superior externo do antebraço. A leitura de ambos os testes é realizada após quatro a seis horas. Além do valor diagnóstico, o teste pode facilmente ser repetido a intervalos regulares, acompanhando a evolução da doença. É recomendável que a área de edema seja medida e comparada com aferições futuras para avaliação de sucesso terapêutico.<sup>25</sup>

O teste se torna negativo nos pacientes com melhora dos sintomas após o tratamento, porém há o caráter flutuante da UPT, quando o teste reverte sua positividade (coincidindo com o ressurgimento clínico da UPT). O curso natural da doença, com suas flutuações, é a causa mais comum de teste negativo em um paciente com história clássica de UPT<sup>1,5,13,24</sup>.

Embora a histamina não tenha um valor claro na gênese da UPT, alguns estudos sugerem a interrupção de anti-histaminicos antes da realização do teste de provocação com pressão<sup>7</sup>.

## Tratamento

A principal abordagem terapêutica é a orientação para evitar situações que precipitem as lesões<sup>9</sup>.

O tratamento medicamentoso é, em geral, insatisfatório e inclui: anti-histaminicos, antiinflamatórios não esteroidais (AINES), corticosteróides tópicos ou sistêmicos, sulfassalazina e dapsona<sup>1,9</sup>.

O uso de anti-histaminicos H1 tem pouco efeito, porém auxilia o paciente com UC associada, aliviando as lesões mais superficiais. A associação de anti-H1 e H2 potencializa a ação<sup>3,22</sup>. O anti-H1 pode interferir com a quimiotaxia de eosinófilos, com estabilização de membrana de mastócitos e inibir as reações de fase tardia induzidas por antígenos<sup>2,10,26</sup>.

O uso de AINES pode ser útil em alguns casos, porém seus benefícios terapêuticos não estão confirmados<sup>10</sup>. Deve-se ter cautela com seu uso, pois pode exacerbar uma UC coexistente. Em pacientes com ambas as doenças, os AINES devem ser utilizados em conjunto com um anti-histaminico H1. Podem ser utilizados como agentes poupadores de corticosteróides<sup>22</sup>.

Os corticosteróides em doses de 15-30mg de prednisona, e em esquema de dias alternados estão indicados nas formas graves<sup>3,9,22</sup>. Os efeitos colaterais do uso crônico contra-indicam seu uso rotineiro.

Os corticosteróides tópicos potentes (propionato de clobetasol 0,05%) diminuem a resposta clínica à pressão, possivelmente devido à diminuição do número de mastócitos, podendo ser útil em algumas áreas selecionadas<sup>20</sup>.

A sulfassalazina pode ser uma alternativa para pacientes não controlados com as drogas anteriores<sup>10,27</sup>.

Vários inibidores de cininas ou de seus receptores estão sendo investigados para o tratamento do angioedema hereditário. É possível que sejam benéficos para pacientes com UPT<sup>3</sup>.

A dapsona tem sido cogitada como droga alternativa para os casos graves<sup>9,28</sup>.

Outras terapias de caráter experimental incluem: colchicina<sup>8</sup>, plasmafereze, ciclosporina, montelucaste<sup>29</sup>, imunoglobulina intravenosa<sup>1</sup> e uso de  $\beta_2$ -agonistas.

## Prognóstico

A gravidade da UPT é variável<sup>9</sup>. Os sintomas perduram cerca de três anos, podendo chegar até treze anos. Pode haver remissão espontânea<sup>3</sup>. Alguns pacientes necessitam de readaptação no trabalho.

## Comentários

A UPT provavelmente não é tão rara, mas facilmente esquecida e sub-diagnosticada. Se todos os pacientes com UC fossem questionados se o fato de caminharem, baterem palmas, carregarem peso ou usarem roupas apertadas contribui para o edema localizado, alguns responderiam afirmativamente.

O número de pacientes com UC, com ou sem sintomas relacionados à pressão, e que tiveram testes de provocação positivos, aumentou de acordo com a duração do estímulo. Um maior período de provocação é necessário para induzir edema se a pressão utilizada for pequena. É possível então, que o edema só seja induzido após um certo período de tempo e com um certo nível de pressão, e que estas variáveis sejam menores em pacientes sintomáticos do que naqueles sem queixas. Vemos que num grupo controle, sem urticária, alguns indivíduos apresentam testes positivos se expostos a períodos de tempo superiores a 100-180 segundos, com o uso do dermatografômetro, calibrado para exercer uma pressão de 100gm/mm<sup>2</sup>. Talvez a UPT represente uma sensibilidade aumentada a uma resposta fisiológica<sup>7</sup>.

## Referências

1. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas W.S. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-41.
2. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria. Part 1. Effects on weight tests and skin-window cytology. *Ann Allergy* 1990; 65: 517-519.
3. Ryan TJ, Shim-Young N, Turk JL. Delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1968;80:485-90.
4. Warin RP. Pressure urticaria in father and son. *Brit J Dermatol* 1976; 94: 227.
5. Czarnetzki BM, Meentken J, Rosenbach T, Pokropp A. Clinical, pharmacological and immunological aspects of delayed pressure urticaria. *Brit J Dermatol* 1984;111:315-23.
6. Casale TB, Sampson HA, Hanifin J, Kaplan AP, Kulczykcki A, Lawrence ID *et al*: Guide to physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:758-63.
7. Barlow RJ, Warbuton F, Watson K, Kobsa Black A, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 954-8.
8. Lawlor F, Barr R, Kobza BA, Cromwell O, Isaacs J, Greaves M. Arachidonic acid transformation is not stimulated in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989;121:317-21.
9. França AT, Pires AHS. Urticária de Pressão Tardia. In França AT, Valle SOR. Urticária e Angioedema – diagnóstico e tratamento. Segunda edição. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda; 2006; pp 39-45.
10. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1090-3.
11. Lawlor F, Bird C, Camp R, Barlow R, Barr RM, Kobza-Black A *et al*: Increased interleukin 6, but reduced interleukin 1, in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993; 128:500-503.
12. Mijailovic BB; Karadaglic DM; Ninkovic MP; Mladenovic TM; Zecevic RD; Pavlovic MD. Bullous delayed pressure urticaria;

- pressure testing may produce a systemic reaction. *Br J Dermatol* 1997; 136: 434-6.
13. Warin RP. Clinical observations on delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989;121:225-8.
  14. Vidal C, Moreno E, Rodriguez M, Saez A. Delayed pressure urticaria and egg allergy. *Int J Dermatol* 1991;30:674.
  15. McEvoy MT, Peterson EA, Kobza-Black A, English JS, Dover JS, Murphy GM, *et al.* Immunohistological comparison of granulated cell proteins in induced immediate urticarial dermographism and delayed pressure urticaria lesion. *Br J Dermatol* 1995;133:853-60.
  16. Davis KC, Mekori YA, Kohler PF, Schocket AL. Late cutaneous reactions in patients with delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:810-812.
  17. Czarnetzki BM, Cap HP, Forck G. Late cutaneous reactions to common allergens in patients with delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1987;117:695-701.
  18. Davis KC, Mekori YA, Kohler PF, Schocket AL. Possible role of diet in delayed pressure urticaria – preliminary report. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:566-569.
  19. Mekori Y, Dobozin B, Schocket AL, Kohler PF, Clark RA. Delayed pressure urticaria histologically resembles cutaneous late-phase reactions. *Arch Dermatol* 1988;124:230-235.
  20. Barlow RJ, MacDonald DM, Black AK, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 285-8.
  21. Berkum Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000;55:203-4.
  22. Sussman GL, Harvey RP, Schocket AL. Delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:337-42.
  23. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120:403-8.
  24. Warin RP. A simple out-patient test for delayed pressure urticaria. *Brit J Dermatol* 1987;116:742-43.
  25. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic Lj, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504-13.
  26. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Paleologos G, Aroni K. Cetirizine inhibits delayed pressure urticaria. Part 2. Skin biopsy findings. *Ann Allergy* 1990; 65:520-522.
  27. Engler R, Squire E, Benson P: Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:155-159.
  28. Dayani A. Delayed pressure urticaria: treatment with dapson. *J Derm Treatm* 1992;3:61-62.
  29. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria e angioedema: a review of 554 patients. *Brit J Dermatol* 1969; 81: 588-97.

Correspondência:  
Dr. Alfeu Tavares França  
Rua Nilo Peçanha, 112 - Ingá  
24210-480 - Niterói - RJ  
Fone: 0XX-21-2717.6720  
Fax: 0XX-21-2620.9023