



Urticárias

Urticaria

Roberta F. J. Criado¹, Juliano C. Philippi²,
Roberta S. Franco², João F. de Mello³.

Resumo

A urticária constitui uma das dermatoses mais frequentes: 15% a 20% da população têm pelo menos um episódio agudo da doença em sua vida. Hoje a tendência é defini-la como síndrome que tem em comum o aparecimento da lesão elementar Urtica. É classificada segundo a evolução em aguda (duração menor que seis semanas) ou crônica (além de 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 anti-leucotrienos) e terceira linha (medicamentos imunomoduladores).

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):273-283 Urticária, Histamina, Mastócitos, Antagonistas da histamina, Antagonistas dos receptores de histamina, Corticosteróides, urticária/ terapêutica.

Urticárias

As urticárias são afecções frequentes com taxas de prevalência acumulativas que variam entre 15% e 25%. Também se observa que 0,1% da população apresenta urticária quando sob exame físico¹⁻³. Cinquenta por cento das urticárias persistem por mais de um ano e 20% podem persistir além de 20 anos causando importante perda da qualidade de vida dos pacientes acometidos por este mal, mostrando a importância do seu estudo¹. Antes classificada como uma doença única a urticária é hoje entendida como um grupo de enfermidades agrupadas sob o mesmo nome em virtude da presença da lesão comum que se denomina urtica que representa o edema e eritema da derme superficial^{1,2}. Pode ou não ser acompanhada por angioedema, que representa o edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal¹⁻³. Seu diagnóstico é fundamentalmente clínico. A **urtica** apresenta três características típicas: (i) edema central de tamanho variado, quase que invariavelmente circundado por um eritema reflexo; (ii) prurido associado e às vezes sensação de queimação; (iii) natureza efêmera, com a pele retornando ao seu aspecto normal geralmente dentro de uma a 24 horas³. Outro aspecto relevante é a cor da urtica. As urticais induzidas pela histamina são de cor clara, circundadas por um eritema róseo. As urticais de eritema vermelho acentuado, purpúricas ou violáceas levam a suspeita clínica de urticária vasculite, pelo dano vascular intenso e escape capilar em associação com a formação da urtica¹. O **angioedema** é definido por: (i) edema súbito e pronunciado da

Abstract

Urticaria has several clinical presentations and causes. It is one of the most frequent dermatological conditions: 15% to 20% of the population has at least one acute eruption during his or her lifetime. The classification of urticaria is based on temporal evolution in acute (less than 6 weeks) or chronic (beyond 6 weeks). Management pathways may involve non-pharmacological measures and drug interventions, which are grouped into first (antihistamines), second (corticosteroids and anti-leukotrienes) and third-line therapies (immunomodulators).

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):273-283 Urticaria, Histamine, Histamine Antagonists, Histamine Antagonists, Adrenal Cortex Hormones, Cyclosporine. Urticaria /treatment

derme profunda e subcutâneo; (ii) maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido; (iii) acometimento frequente das membranas mucosas, e (iv) resolução do quadro em torno de 72 horas, de forma mais lenta em relação à urticais³.

Aspectos histopatológicos:

Sob a microscopia óptica de luz a urtica clássica demonstra edema da epiderme e da derme superficial e média, com dilatação das vênulas pós-capilares e vasos linfáticos da derme superficial¹. No angioedema, as alterações similares ocorrem na derme profunda e no subcutâneo¹. 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. Aumento moderado no número de mastócitos tem sido observado por alguns autores, especialmente na urticária crônica. Na urticária de pressão tardia o infiltrado localiza-se preferencialmente na derme média e na profunda⁴.

Em estudo das alterações ultra-estruturais da resposta inflamatória na urticária aguda induzida pela exposição a medicamentos, sob a microscopia eletrônica de transmissão, observamos aumento no número de linfócitos, particularmente, distribuídos em torno dos capilares da derme superficial, diretamente em justaposição com dendrócitos da derme e mastócitos, os quais conjuntamente com as células satélites e células veladas constituem a unidade micro vascular da derme (UMD), descrita por Sontheimer⁵.

Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

1. Médica Alergista, Mestre em Medicina, Médica do serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC.
2. Médico residente /estagiário do Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
3. Médico Alergista, Doutor em Medicina, Diretor do Serviço de Alergia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Artigo submetido em 27/10/2005, aceito em 15/12/2005.

Classificação da urticária e quadro clínico:

Historicamente as urticárias eram classificadas segundo as prováveis etiologias, porém o espectro das manifestações clínicas dos diferentes subtipos de urticária é muito amplo, podendo coexistir dois ou mais subtipos de urticária em um mesmo paciente⁶.

Segundo o consenso da European Academy de 2004⁶ as urticárias podem ser classificadas segundo o quadro I. Esta

classificação não é ainda perfeita, visto que há algumas inconsistências como, por exemplo, as urticárias físicas também têm natureza crônica. Contudo as urticárias físicas são assim agrupadas por causa da natureza especial dos seus fatores desencadeadores e pela duração efêmera de seus sintomas que normalmente não ultrapassam duas horas depois de terminado o estímulo, exceção feita à urticária tardia de pressão. Na urticária aguda e crônica as urticárias surgem espontaneamente, sem estímulo físico externo⁷.

Quadro I - Classificação da urticária com base na sua duração, frequência e causas

Tipo de urticária		Duração
I. Urticária espontânea:	Urticária Aguda	Menor que seis semanas
	Urticária Crônica 1.Contínua 2.Recorrente	Maior que seis semanas Diária ou quase que diariamente durante a semana. Períodos livres de sintomas variando em dias a semanas
II. Urticárias Físicas:	Tipo	Desencadeantes:
	dermografismo	Forças mecânicas na pele (urticárias surgem em um a cinco minutos).
	urticária de pressão tardia	pressão vertical (urticárias surgem após três a oito horas de período de latência).
	urticária de contato ao frio	ar frio/ água / vento
	urticária de contato ao calor	Calor localizado
	urticária solar	ultravioleta (UV) e/ou luz visível
	urticária/angioedema vibratório	forças vibratórias, em geral, dispositivos pneumáticos
III. Tipos especiais de urticária: (i) Urticária colinérgica (ii) Urticária adrenérgica (iii) Urticária de contato (alérgica ou pseudo-alérgica) (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 et al (ref 1).

A intensidade da doença pode ser classificada por um sistema de pontuação, proposto por Zuberbier *et al.* que se trata de um sistema simples podendo ser realizado tanto pelo médico quanto pelo paciente nas suas atividades diárias (quadro II). Esta pontuação é importante, pois permite ao médico um parâmetro objetivo da gravidade da urticária como também da eficácia ou não do tratamento.

Quadro II - Avaliação da intensidade da urticária.

Escore*	Urticárias	Prurido
0	nenhuma	nenhuma
1	Leve (< 20 urticárias /24 horas)	Leve
2	Moderada (21-50 urticárias/24 horas)	Moderada
3	Grave (> 50 urticárias /24 horas ou grandes áreas confluentes de urticárias)	Intenso

*Soma de escores (urticárias+prurido) = (0-6).
Adaptado de Zuberbier et al. (ref 1).

A urticária crônica ou a urticária vasculite pode ser associada a grande número de doenças imunes sistêmicas ou síndromes raras, além de doenças auto-imunes do tecido conectivo, apesar de estas desordens serem raramente observadas nos pacientes com urticária crônica na prática diária. Nestes casos, as lesões urticariformes podem ser incomuns, e outros sinais e sintomas de doença sistêmica estar presentes, como: febre, linfadenopatia, hepato e/ou esplenomegalia, entre outros. Relata-se maior ocorrência de urticária entre os pacientes com fibrose cística.

Fisiopatologia e mecanismos etiopatogênicos:

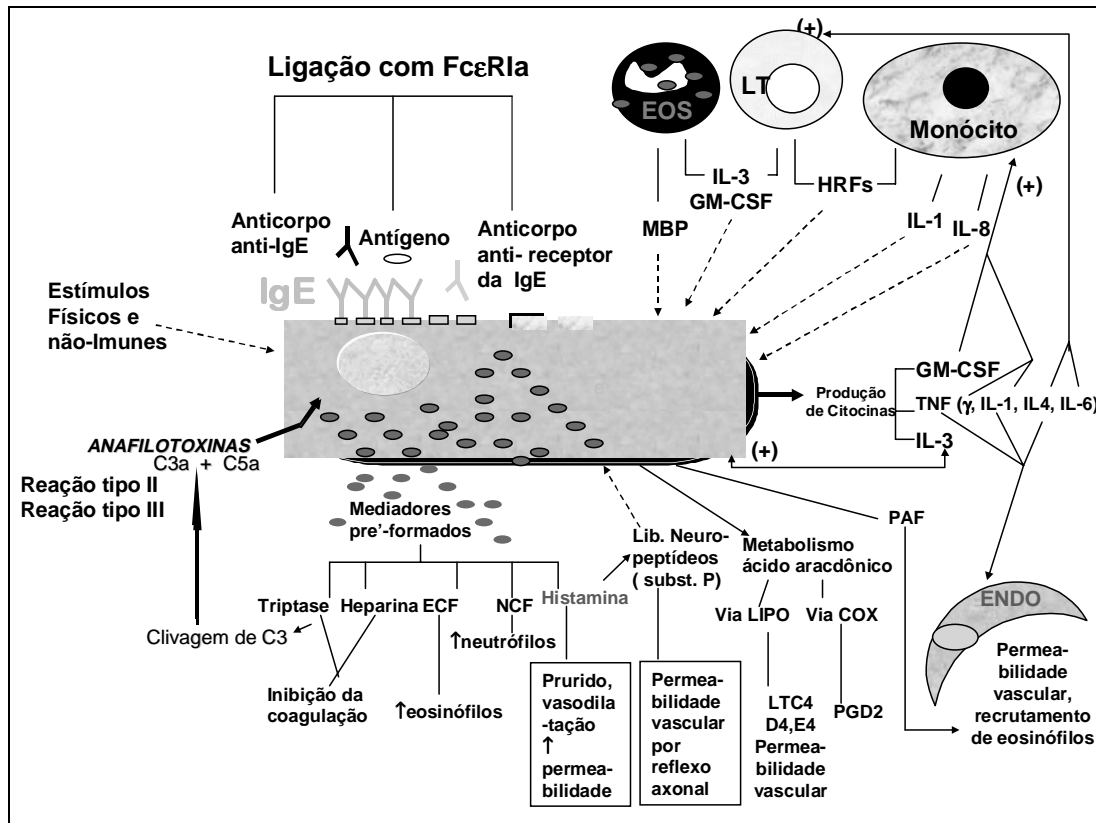
A urticária se forma pela **tríplice reação de Lewis**: podendo ser reproduzidas pela injeção intradérmica de vários mediadores vaso ativos, comuns aos mastócitos, que são considerados os principais protagonistas na maioria dos casos de urticária e angioedema⁹.

A estimulação dos mastócitos na pele humana pode ocorrer de várias formas como podemos notar na figura

1¹⁰. Uma vez estimulados os mastócitos iniciam um processo de degranulação que pode ser inibido pela adrenalina, teofilina e adenosinamono-fosfato dibutil cíclico (AMPC), os quais atuam nos nucleotídeos cíclicos, bem como pela citocalasina B e colchicina, as quais interferem com o funcionamento dos microtúbulos e com a formação da proteína tubulina¹¹. A histamina liberada também pode inibir uma futura degranulação por mecanismo de retroalimentação negativa, envolvendo os receptores H₂ e elevando os níveis da AMPc^{10,11}. A acetilcolina, por sua vez, aumenta a libera-

ção da histamina por elevar os níveis do monofosfato de guanosina cíclico (GMPC)¹¹. A degranulação dos mastócitos promove a liberação de mediadores pré-formados e geração de novos metabólitos derivados de lipídeos¹⁰. (figura 1). A sucessão de mediadores secretados pelos mastócitos ativados inicia uma *resposta imediata* na urticária, e pode ser capaz de desencadear estado mais persistente de inflamação, que segundo Schwartz (1991), é denominado de *resposta de fase tardia* da urticária (figura 1).

Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na urticária



Os eosinófilos constituem células associadas com as doenças alérgicas dependentes de mastócitos, e são encontrados em alguns poucos subtipos de lesões urticariformes nos exames de histopatologia de rotina¹⁰, porém nas lesões de urticária há uma reatividade elevada à proteína básica principal (PBP) e à proteína catiônica eosinofílica (PCE). Os leucócitos polimorfonucleares e os monócitos secretam fatores liberadores da histamina, que ativam os mastócitos humanos na pele e nos pulmões, *in vitro*, e os linfócitos B podem conter este efeito pela produção de um fator inibidor, que bloqueia a liberação da histamina⁹.

De forma sintética o quadro III discrimina os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogenia das urticárias. Alguns aspectos de maior relevância serão comentados a seguir: **Auto-imunidade na urticária:** A urticária crônica idiopática constitui cerca de 70% das urticárias crônicas, sendo que 25% a 50% destas demonstram auto-anticorpos liberadores de histamina direcionados contra os receptores de alta afinidade para IgE (FcεRIα) ou, menos freqüentemente à IgE, ou ambos. A presença destes auto-anticorpos caracteriza a denominada urticária crônica auto-imune^{12,13}. Estes auto-anticorpos são do isotipo IgG1 e IgG3¹². A degranulação mastocitária ocorre pela ativação do complemento pela ligação destes autoanticorpos ao FcεRIα ou a

IgE ligada ao FcεRIα liberando C3a ou C5a¹³

Auto-imunidade à tireóide: Na literatura demonstra-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 que, na população geral espera-se encontrá-los em apenas cerca de 3% a 4% dos indivíduos normais¹⁴. O encontro da presença simultânea de auto-anticorpos antitireóide e anticorpos anti-FcεRIα 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 imune¹⁵. Esta idéia é reforçada por Rottem, que não correlacionou a participação direta dos auto-anticorpos contra a tireóide na etiopatogenia da urticária crônica, postulando que provavelmente estariam relacionados de forma paralela, como eventos auto-imunes^{14,15}.

Urticária de contato: A urticária de contato é classificada como um tipo especial de urticária ou que foi definida pela primeira vez em 1975 e ocorre minutos a horas após contato com substâncias alergênicas. O protótipo desta reação é a alergia ao látex. Este tipo de urticária pode ser localizada ou generalizada e pode ser acompanhada de sintomas sistêmicos¹⁶.

Quadro III - Mecanismos fisiopatogênicos das urticárias⁹

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

Participação do *Helicobacter pylori* e outras infecções bacterianas: O Consenso Francês sobre urticária realizado em 2003¹³, 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. Neste mesmo Consenso⁵ não se encontraram evidências da associação de infecções bacterianas ocultas (infecções dentárias ou sinusais, por exemplo) e urticária crônica¹³. Acredita-se que a urticária na infância tenha importante relação com infecções sejam elas virais ou bacterianas⁸.

Outras Manifestações sistêmicas: O papel das manifestações sistêmicas nas urticárias, principalmente as crônicas, tem sido motivo de inúmeras revisões e relatos de casos³. Contudo vários estudos controlados falham em mostrar que exista uma relação causal entre estas doenças e a urticária crônica.

A Gastrina: Tharp et al¹⁷ 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, relatadas após a ingestão de certos alimentos. Estes autores demonstraram que a injeção intradérmica de gastrina ou pentagastrina provocou a liberação de mediadores dos mastócitos da pele. Reforçando esta 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. Sabe-se que a ingestão de proteínas provoca secreção significativamente maior da gastrina, em comparação com carboidratos e lípidos¹⁷.

Intolerância à histamina e diamino-oxidase: Nas urticárias recorrentes e crônicas postula-se que possa estar envolvida uma intolerância à histamina, determinada por sobrecarga de histamina contida na dieta e/ou metabolismo anormal da histamina (deficiência da diamino oxidase)¹⁸. A diamino-oxidase é a principal enzima envolvida na degradação da histamina, com atividade predominante na mucosa intestinal¹⁸. O álcool e alguns medicamentos podem diminuir a atividade desta enzima. Diversos experimentos têm demonstrado deficiência da diamino-oxidase nos enterócitos dos doentes com urticária crônica ou recorrente¹⁸. Constituem medicamentos que podem inibir a atuação da diamino oxidase intestinal e determinar maior absorção da histamina, os seguintes: imipenem, dobutamina, pancurônio, pentamidina, verapamil, isoniazida, ácido cla-

vulânico, dihidralazina, cloroquina, acetilcisteína, metoclopramida e cefuroxime¹⁸.

Urticária aguda

É aquela com duração menor que seis semanas²⁰. Geralmente é súbita com placas grandes acompanhadas com frequência, de fenômenos gerais; duram geralmente horas²⁰. O fator desencadeante é mais facilmente encontrado (quadro IV)²⁰, porém mesmo entre este tipo de urticária a causa não identificada é bastante freqüente. As causas mediadas pela IgE são mais comuns neste tipo de urticária e podem ser diagnosticadas pelo teste cutâneo ou dosagem de IgE específica (RAST)²⁰. Há de se ressaltar que para ser valorizado, o resultado de ambos deve ser correlacionado com o contexto clínico. Quanto às drogas cabe ressaltar que diferente das estatísticas internacionais em estudo conduzido em nosso serviço observou-se que a maior causa de urticárias agudas por drogas foi a encontrada por antiinflamatórios não hormonais e analgésicos, talvez pela automedicação que é prática freqüente em nosso meio²².

Quadro IV - Causas da urticária aguda.²¹

• Idiopática
• Alimentos: frutas, frutos do mar, castanhas, condimentos, chá, chocolate e produtos de laticínios
• Drogas: ácido acetil-salicílico e antiinflamatórios não-hormonais antibióticos, morfina e codeína
• Hemoderivados
• Radiocontrastes
• Infecções virais e doenças febris
• Picadas de abelha e vespa

Urticária crônica

É dita crônica quando persistir por mais de seis semanas e ocorre com cerca de 30-50% dos pacientes com urticária. Raramente, apesar de investigação adequada, se encontra a etiologia. Em geral, atinge o sexo feminino de idade adulta. Em 2001, Kozel et al¹⁹ avaliaram 220 doentes adultos com urticária. Destes, 72 doentes (33,2%) apresentavam urticária física, 24 (10,9%) associação de urti-

cária física e crônica idiopática, 78 (36%) urticária crônica idiopática, 20 (9,0%) associada a medicamentos, 15 (6,8%) por alimentos, 4 (1,8%) por infecções, 3 (1,4%) em decorrência de doenças internas e 2 (0,9%) com urticária de contato. Uma etiologia pôde ser identificada em 53,1% dos doentes. Trinta e cinco por cento dos doentes estavam curados após um ano e neste período os sintomas diminuíram em 28,9% dos doentes¹⁹, o que mostra a duração autolimitada da doença e que, na verdade, ao associarmos uma determinada causa à urticária o fator de confusão é a própria duração. Outra observação do estudo foi a melhora em apenas 16,4% dos doentes com urticária física¹⁹ que, portanto, apresentaram o pior prognóstico em relação à duração da doença.

Urticárias físicas e urticária colinérgica

As urticárias físicas formam um grupo heterogêneo de doenças pela ampla variabilidade de estímulos desencadeantes ou formas clínicas variáveis, bem como por sua asso-

ciação com outros tipos de urticária. Ocorrem quando um estímulo físico específico reproduz a urtica⁷. A urticária colinérgica tem sido classificada separadamente das urticárias físicas porque em verdade o estímulo é o suor e ocorre por aquecimento global do corpo e não por estímulo localizado ao calor podendo também ocorrer por estímulo emocional ou gustatório²¹. As urticárias aquagênicas e adrenérgicas também não são mais classificadas como urticárias físicas e lembram uma urticária colinérgica²¹.

A frequência das urticárias físicas em nossa população é desconhecida mas acredita-se que seja de 30-40 % das urticárias. Na criança esta frequência é de cerca de 6 a 25,5%²¹.

O dermatografismo, as urticárias ao frio e à pressão ocorrem frequentemente, juntamente com a urticária crônica idiopática, urticária colinérgica ou outras urticárias. De forma oposta, a urticária solar ou ao calor frequentemente surgem de forma isolada ou associadas apenas a outras urticárias físicas⁷. O quadro V sintetiza os tipos de urticárias físicas²¹.

Quadro V - Tipos de urticárias físicas

Trauma mecânico	Dermografismo	Imediato Tardio-após 30 minutos do estímulo Sintomático-prurido Variantes: branco, colinérgico, associado a mastocitose	
	Urticária de pressão	Imediata Tardia	
	Angioedema vibratório		
Alterações de temperatura	Calor	Urticária localizada ao calor	
		Colinérgica (tem sido classificada por alguns autores como não física-v texto)	U.colinérgica Prurido colinérgico Anafilaxia exercício -induzida
	Frio	Primária: Teste gelo +	
		Secundária: Teste gelo +	crioglobulinemia, criofibrinogenemia, hemolisinas ao frio,
		familiar	
Contato adquirido		Urticária ao frio tardia, dermografismo induzido pelo frio, eritema ao frio, vasculite frio-induzida	
sistêmica	Urticária ao frio reflexa, urticária colinérgica ao frio		
Luz UV	Urticária solar		
		primária Secundária (porfirias)	

Angioedema

A urticária ocorre frequentemente com angioedema ou isoladamente. Pode estar associada a outros sinais e sintomas de reação anafilática sistêmica (dispnéia, sibilância, taquicardia, hipotensão e síncope)²². O angioedema pode manifestar-se isoladamente em menos de 10% dos casos. Ocorre em qualquer idade, porém com maior ocorrência entre os 40 aos 50 anos de idade, predominando no sexo feminino. Pode recorrer com episódios durante cinco ou mais anos e então remitir. Drogas como os anti-inflamatórios não-hormonais, os radiocontrastes e os inibidores da enzima conversora da angiotensina podem determinar angioedema agudo por mecanismos não imunológicos². A maioria dos casos permanece como idiopático².

Os locais mais acometidos são lábios, pálpebras, área genital, palmas e plantas, membros e tronco. Os sintomas gastrointestinais são mais comuns nas formas hereditárias como cólicas, disfagia, vômitos e diarreia. No trato respiratório produz dispnéia e ruídos respiratórios².

Angioedema por inibidores da enzima conversora da angiotensina (Angioedema por I-ECA): o angioedema ocorre em 0,1% a 0,2% dos pacientes que utilizam I-ECA, sendo mais comum entre afro-americanos. Pode ocorrer após algumas horas do início do tratamento até vários meses após a instituição da terapêutica anti-hipertensiva. Os sintomas podem remitir até mesmo com a manutenção do inibidor da ECA, o que frequentemente leva a diagnóstico equivocado e distinto. O mecanismo do angioedema é IgE independente. Geralmente, o angioedema

causado por I-ECA de curta ação, como captopril, costuma ser leve e prontamente tratado com anti-histamínicos e corticosteróides. Já aqueles que ocorrem com I-ECA de longa ação, como enalapril e lisinopril, tendem a ser mais

graves. O inibidor de C1 esterase (C1-INH) costuma ser normal nestes pacientes².

O angioedema não causado por drogas pode ser classificado em *adquirido* ou *hereditário*²³. O diagnóstico laboratorial do angioedema pode ser sumarizado no quadro VI²³.

Quadro VI - Diagnóstico laboratorial do angioedema.

	C4	C1q	C1-INH# (quantitativo)	C1-INH# (funcional)
Angioedema Hereditário Tipo I	diminuído	normal	diminuído	diminuído
Angioedema Hereditário Tipo II	diminuído	normal	normal	diminuído
Angioedema Adquirido Tipo I	diminuído	diminuído	diminuído	diminuído
Angioedema Hereditário Tipo II	diminuído	diminuído	normal ou levemente diminuído	diminuído

#: C1-INH (inibidor da C1 esterase).

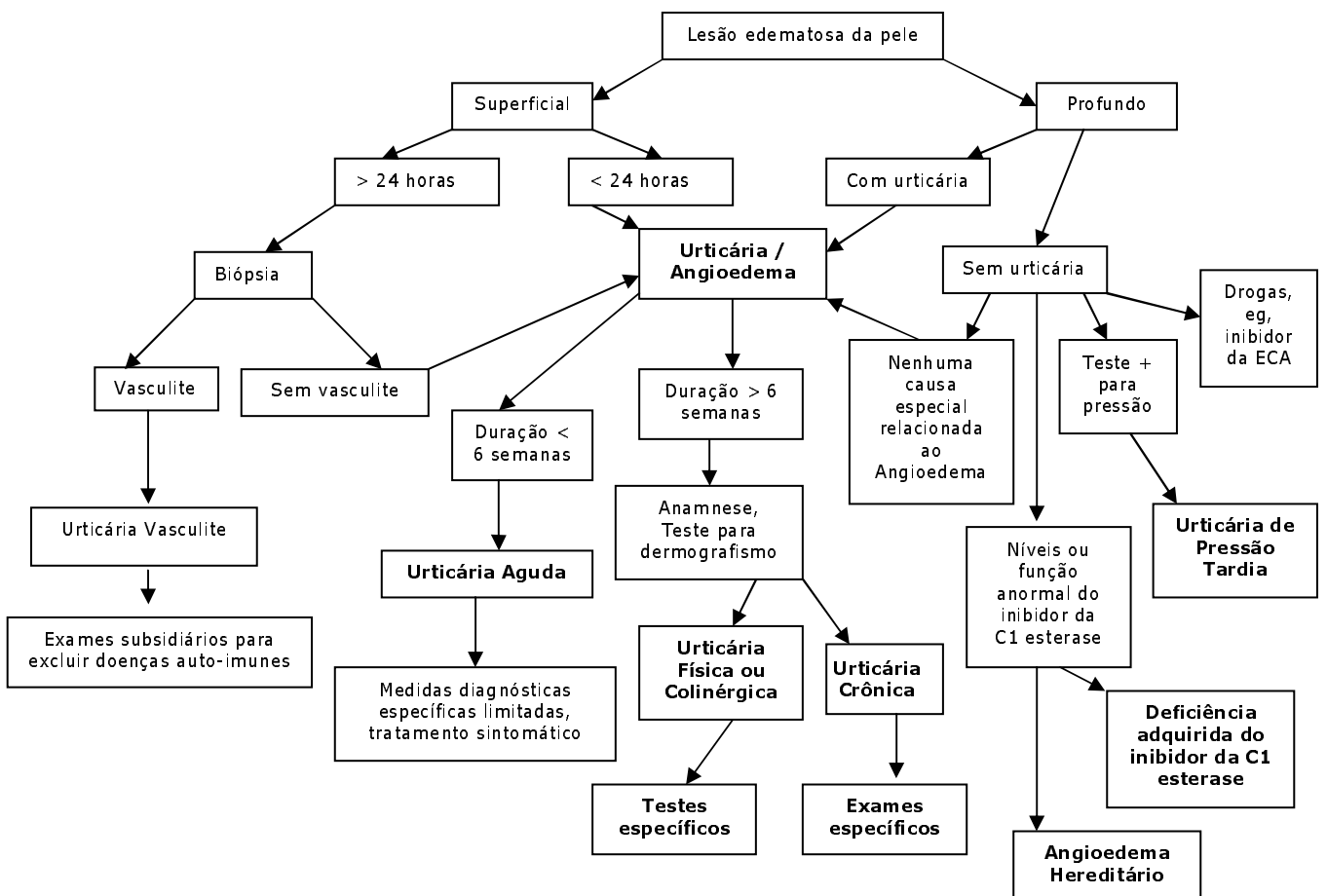
Adaptado de Grumach AS (ref 25)

Diagnóstico etiológico das urticárias

A urticária é por vezes uma doença que frustra o médico que deseja encontrar uma causa para os sintomas dos pacientes¹⁹. Por causa da heterogeneidade desta doença e seus variados subtipos, um protocolo para o diagnóstico pode ser delineado, de forma que inclua a história detalhada do paciente e o seu exame físico completo, bem como exames laboratoriais e testes de provocação conforme orientados pela causa suspeita indicada pela anamnese e exame físico²². De todos os procedimentos diagnósticos, a

anamnese contendo todos os possíveis agentes ou fatores desencadeantes e aspectos significativos sobre a natureza da urticária é a etapa mais relevantes na investigação²². O segundo passo é o exame físico completo do paciente, incluindo a palpação de gânglios, fígado, baço, inspeção do tegumento e orofaringe. Este também deve incluir teste para dermatografismo, desde que o paciente esteja sem tratamento por pelo menos dois dias. Os passos subsequentes dependem da natureza do subtipo de urticária e encontram-se resumidos na figura 2¹⁹.

Figura 2 - Algoritmo de investigação da urticária e angioedema



Adaptado de Grattan et al (ref 24)

Segundo o *Guidelines da British Association of Dermatologists*²² de 2001 não se recomenda investigações para a maioria dos pacientes com doença leve que responde ao uso de anti-histamínicos. Para aqueles com doença mais grave e que não obtém melhora com o tratamento convencional, um guia útil de investigação consiste em solicitar-se um hemograma completo (o que auxilia na detecção de leucoses ou eosinofilia indicativa de infecções helmínticas intestinais), proteína C reativa (normal na urticária crônica idiopática e geralmente elevada na urticária vasculite e na síndrome de Schnitzler e em algumas urticárias auto-imunes). A pesquisa de auto-anticorpos da tireóide e testes da função tireoideana pode ser indicada. Os exames subsidiários melhor recomendados para os vários subtipos de urticária estão resumidos no quadro VII. Exames adicionais

devem ser reservados a pacientes selecionados. Não há atualmente um teste laboratorial que avalie a presença dos auto-anticorpos liberadores de histamina, porém em centros com experiência o teste intradérmico com o soro autólogo oferece razoável sensibilidade e especificidade. Este teste é realizado através da coleta de sangue do doente, durante episódio de urticária, com separação do soro por centrifugação¹². Posteriormente se injeta, via intradérmica, um volume de 0,05 ml do soro na pele clinicamente não envolvida pela urticária¹². A reação na pele inoculada é submetida à leitura após 30 minutos¹². A formação de uma urtica com diâmetro, pelo menos 1,5 mm maior, que o edema provocado pela injeção de solução salina estéril, usada como controle, é considerado como teste positivo. (grau de recomendação B)¹².

Quadro VII - Investigação laboratorial da urticária

Tipo	HMG	PCR	Anticorpos Tireóide/TSH	C4	Biópsia	Provocação
Urticária Aguda e Episódica	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)"
Urticária Crônica	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)*
Urticária Física	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)\$
Angioedema sem Urticas	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Urticária Contato	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Urticária Vasculite	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)

" se antígeno (droga, alimento) suspeito

*Nos casos de suspeita de urticária auto-imune pode ser realizado o teste do auto-soro

\$ em casos de urticária ao frio solicitar crioglobulinas e criofibrinogênio, hemograma e PCR

Alguns testes para o diagnóstico de urticária física podem ser realizados com relativa facilidade em qualquer centro e possibilitam o diagnóstico deste tipo de urticária. A seguir sintetizamos a padronização internacional para investigação das urticárias físicas^{21,25}:

Dermografismo sintomático imediato (Urticária factitia): Aplicação de pressão de menos de 36 g/mm². O teste é realizado no dorso, considerado a região mais reativa, com um instrumento denominado dermatômetro, porém pode ser substituído por um 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 dentro de dez minutos. Caso o teste do cubo do gelo for negativo, pode-se imergir o braço em água fria (5 a 10°C) por dez minutos.

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

Urticária de pressão tardia: Aplica-se uma roda perpendicularmente sobre o dorso ou a coxa do paciente, de 1,5 cm de diâmetro, com um peso de 2,5 a 4,5 kg por 20 minutos ou 15 minutos respectivamente. Surgimento de urtica na área do teste dentro de um período de seis horas indica teste positivo.

Urticária solar: A provocação com luz solar natural, luz monocromática ou ainda simulador solar artificial por um período de dez minutos, quando se espera o surgimento de urticárias.

Urticária aquagênica: Aplicar água através de gaze embebida em água a 37°C, por 20 minutos, ou banhar o paciente em água na temperatura corporal.

Urticária de contato ao calor adquirida: Aplicar um frasco contendo água aquecida a 38°C a 50°C por um a cinco minutos. As urticárias surgem dentro de minutos no local da aplicação.

Angioedema vibratório: Aplicação de estímulo vibratório (de preferência um vibrador de vórtex laboratorial) sobre o antebraço do paciente por 15 minutos.

Urticária colinérgica: Surgem urticárias no local da aplicação dentro de dez minutos após o teste. Submeter o paciente a exercício físico (ex. corrida) a ponto de sudorese, ou então, imersão parcial do corpo em água aquecida a 42°C por dez minutos. O teste provoca rápido aparecimento de urticárias. Caso o teste seja negativo deve ser repetido em outro dia, para confirmação.

Diagnóstico diferencial:

Urticárias: Embora identificar erupção cutânea como a urticária não seja difícil, algumas condições podem ser morfológicamente similares à urticária, de forma a gerar confusão (quadro VIII)^{1,2}.

Quadro VIII - Diagnósticos diferenciais da urticária.

Prurigo estrófulo
Eritema polimorfo
Penfigóide bolhoso
Mastocitose
Vasculites e Poliartrite
Lúpus eritematoso
Erupções morbiliformes à droga

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. Enquanto as lesões do angioedema duram tipicamente entre 48 a 96 horas, as doenças que constituem diagnósticos diferenciais são mais duradouras. No quadro IX, podemos observar alguns diagnósticos diferenciais do angioedema.

Quadro IX - Diagnósticos diferenciais do angioedema.

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

Tratamento da urticária:

O uso dos anti-H1 não sedantes na **urticária aguda** constitui a única intervenção terapêutica que apresenta estudos controlados (grau B de recomendação)^{24,25}. São eles a desloratadina, a levocetirizina a fexofenadina, a cetirizina,

loratadina, e a ebastina que apresentam eficácia algo que similar²⁴. Um tratamento alternativo aos doentes que tem prurido intenso ou angioedema é o uso de anti-histamínicos sedantes²⁴. Quando a apresentação da doença aguda é mais grave com angioedema associado, deve ser usado o corticosteroide oral (prednisolona ou prednisona) na dose de 50 mg/dia VO, para adultos e 1 mg/kg/dia para crianças, por três dias^{24,25}.

Se houver anafilaxia (edema de laringe, edema de glote, broncoespamo, náuseas, vômitos, hipotensão arterial)²⁶; utilizar epinefrina (primeira medida terapêutica medicamentosa a ser adotada) em solução aquosa 1:1.000 (1mg/ml) via subcutânea ou *de preferência* intramuscular na coxa ântero-lateral (absorção mais rápida e níveis plasmáticos melhores que a injeção subcutânea ou intramuscular no braço) 0,2 a 0,5 ml no adulto a cada cinco minutos; 0,01 mg/kg (máximo de 0,3 mg de dose total) nas crianças. Dependendo da resposta à epinefrina, poderão ser necessárias outras medidas de suporte geral como elevar as extremidades inferiores, estabelecer acesso venoso usando solução salina intravenosa para reposição de fluidos²⁵, manutenção da permeabilidade das vias aéreas e administrar oxigênio em fluxo de 6 a 8 L/minuto²⁶.

As **urticárias físicas** podem ser abordadas como veremos abaixo nas urticárias crônicas, porém vale ressaltar que alguns tipos de urticária física têm classicamente anti-histamínicos específicos indicados conforme pode ser visualizado no quadro X^{21,27}.

Quadro X - Tratamento das urticárias físicas²⁹

COLINÉRGICA	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxizine (57-63% resposta), cetotifeno (70%) Cetirizina (escolha)
AO FRIO	<ul style="list-style-type: none"> Ciproheptadina (20%) Hidroxizine (40mg) ou cinarizina (30 mg/dia) ou doxepina (30mg) > placebo Anti-H1 2ª geração
SOLAR	<ul style="list-style-type: none"> Betacarotenos e fotoproteção PUVA Cetirizina ou loratadina
DERMOGRAFISMO	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxizina (45-78% resposta) Hidroxizina + anti H2 Anti-H1 2ª geração ou cetotifeno
PRESSÃO	<ul style="list-style-type: none"> Prednisona Cetirizina (altas doses: 30 mg/dia)
AQUAGÊNICA	<ul style="list-style-type: none"> Cetirizina
VIBRATÓRIA	<ul style="list-style-type: none"> Anti-H1
CALOR	<ul style="list-style-type: none"> Anti-H1 Antidepressivos tricíclicos

Nas **urticárias crônicas** o tratamento deve compreender orientações gerais e a farmacoterapia²⁸. Várias intervenções farmacológicas e não-farmacológicas são possíveis, contudo nenhuma é invariavelmente de sucesso. O tratamento deve ser individualizado às características do doente²⁸.

I) Orientações gerais ao doente²⁸:

- Remover a causa, se identificada.
- Orientar sobre o curso da doença e natureza autolimitada.
- Reduzir o estresse emocional, o aquecimento 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. Os pacientes que utilizam aspirina em baixa dose com finalidades antitrombóticas, podem geralmente conti-

nuar o tratamento regular, embora alternativas à aspirina, tais como o clopidogrel estejam disponíveis.

- Pacientes com angioedema devem evitar o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA). O angioedema pode se apresentar vários meses após o início do tratamento²⁸.
- As dietas de exclusão deverão ser realizadas apenas se a anamnese sugerirnexo causal²⁹. Cabe ressaltar que as proteínas alimentares são mais causadoras de urticárias agudas. Um fator que auxilia é a execução de um diário alimentar por 15 dias²⁹. Se no diário obtivermos associação de dieta rica em alimentos liberadores de histamina ou aditivos pode-se então proceder a dieta excluindo aditivos alimentares como conservantes, salicilatos naturais e corantes e mais importante, os alimentos liberadores de histamina como por exemplo em determinados peixes (atum, sardinha, anchova), queijos (parmesão, emental, Gouda), salame, lingüiça,

certos vegetais (tomate), vinhos e cervejas; ou alimentos geradores de histamina¹⁸ (Nível de evidência B). Devemos lembrar que as alergias alimentares verdadeiras são causas de urticária aguda sendo muito raras na urticária crônica²⁹.

II) Tratamento farmacológico:

• Tratamento farmacológico de primeira linha:

Os anti-histamínicos orais são as drogas fundamentais no tratamento da urticária crônica, os não sedativos ou pouco sedativos são mais indicados, pois não causam sonolência ou sintomas colinérgicos^{24, 25}.

Caso a resposta não seja satisfatória com os anti-H1 não-sedantes, alguns autores optam pela associação de um antihistamínico não sedante e a cetirizina ou podemos introduzir um anti-H1 clássico à noite, em virtude das suas propriedades mais sedativas, sendo por nós preferida a hidroxizina 25 a 100 mg dia, podendo ser fracionada em duas ou quatro tomadas²⁸. Quando a dose não excede 50 mg damos preferência pelo uso à noite principalmente em pacientes adultos; quando há angioedema associado optamos também pelo uso do anti-H1 clássico. São ainda opções a clemastina, a dexclorfeniramina e a ciproheptadina^{24, 29, 28}.

A associação de antagonistas dos receptores H1 e H2 (cimetidina, ranitidina) tem respaldo teórico, porém eficácia discutida na literatura. Os receptores H2 na pele influenciam a vasodilatação e a vasopermeabilidade, porém não determinam prurido nem eritema²⁸.

Podemos como alternativa utilizar a doxepina, que é um antidepressivo tricíclico, com potente efeito anti-histamínico (não deve ser associada a cimetidina). A dose a ser utilizada é de 10 a 100 mg/dia fracionada em até duas tomadas. Cabe lembrar que a doxepina tem um potente efeito sedante^{26, 28}.

• Tratamento farmacológico de segunda linha:

Os corticosteróides orais podem ser necessários sob a

forma de curtos períodos de uso (7 a 14 dias) em exacerbações importantes da urticária crônica, que não responde completamente aos anti-histamínicos²⁸. O uso por períodos prolongados deve ser evitado se possível pela introdução de terapêuticas "poupadoras de corticosteróides", embora a evidência sobre estas terapêuticas "poupadoras de corticosteróides" resume-se a pequenas séries de casos na literatura ou de relatos isolados, nossa experiência pessoal mostrou-se altamente promissora³⁰. Esta experiência é compartilhada por Tedeschi et al³¹, que publicaram excelente revisão sobre o uso de drogas imunomoduladoras no tratamento da urticária crônica.

• Tratamento de terceira linha (imunossuppressores/ imunomoduladores):

Nos casos de doença grave e curso persistente, com falência terapêutica às medidas anteriores, ou onde a investigação demonstrou ter a urticária base auto-imune, a terapia imunossupressora tem-se tornado uma opção. Estes tipos de tratamento por serem baseados em níveis de evidência C e D devem ser reservados a centros onde se realizam estudos de urticária pelo potencial risco de efeitos colaterais²⁸. Há estudos com a ciclosporina (2,5 a 5 mg/kg/dia), com intuito de efeito poupador de corticosteróides, plasmaferese e imunoglobulina intravenosa³¹.

Outra opção terapêutica, para os pacientes portadores de auto-anticorpos contra a tireóide em títulos elevados, mesmo que eutireoideos, é o uso sob supervisão de um endocrinologista, da levotiroxina: dose inicial de 1,7 µg/kg/dia por oito semanas; se a urticária melhorar após as oito semanas, pode-se descontinuar-la; iremos re-introduzi-la se a urticária/angioedema recorrer³³.

Outras drogas imunomoduladoras sem estudos controlados de casuística relevante e sem eficácia comprovada como a colchicina, a dapsona, a sulfasalazina, a hidroxicroquina, o metotrexato e o warfarin são empregadas de forma alternativa ao insucesso da terapêutica convencional^{28, 30, 32} (quadro XI).

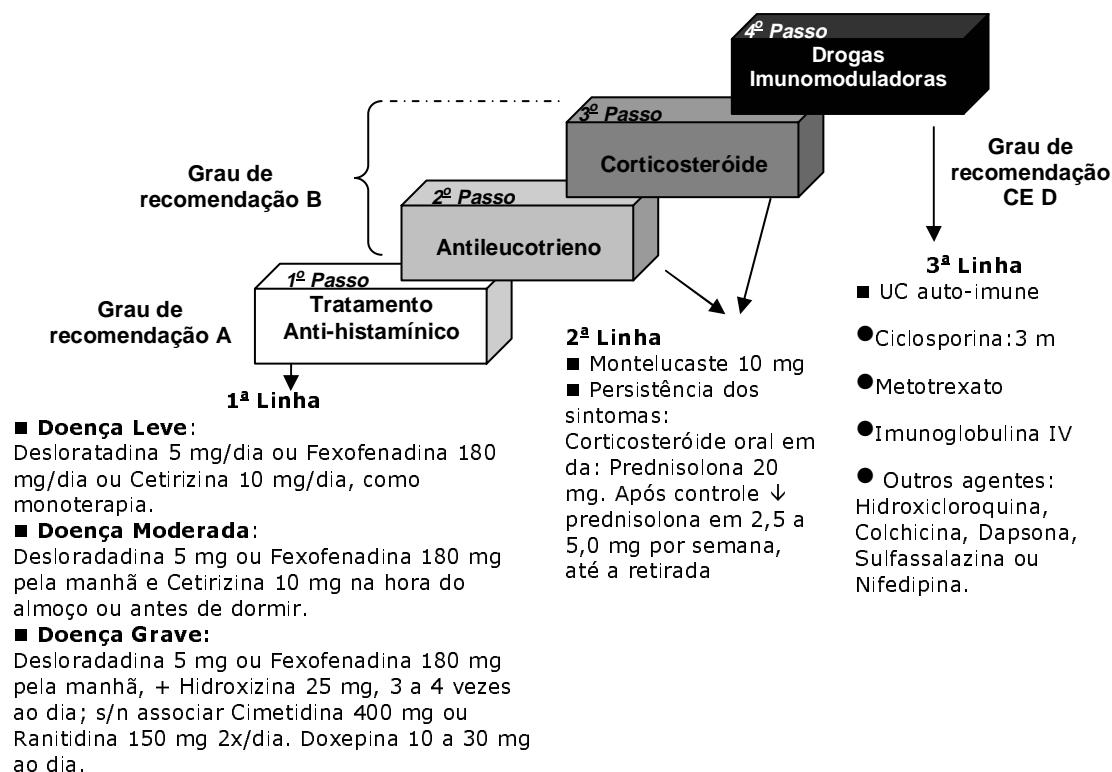
Quadro XI - Tratamentos alternativos para urticária (níveis de evidência C e D)

Droga	Uso	Dose
Levotiroxina	UC c/ Ac contra tireóide	1,7 mcg/kg/dia, 8 semanas
Nifedipina	UC + com Anti-H1	10 mg 2x/d a 20 mg 3x/d
Warfarin	UC	
Ciclosporina	UC	4mg/kg/dia, 4 semanas, reduzindo para 3mg/Kg por 6 semanas e então 3 mg/kg/dia por 6 semanas
Plasmaferese	UC auto-imune e solar	
Imunoglobulina IV	UC auto-imune	400mg/kg/dia por 5 dias
Colchicina	Urticária vasculite	1,5 mg a 1,0 mg/dia
Dapsona	Urticária vasculite	100 a 200 mg/dia
Sulfasalazina	Urticária de pressão	4g/dia
Hidroxicroquina	Urticária vasculite	400mg/dia
Methotrexato	UC	15 a 20 mg/semana

Um esquema demonstrando as diversas opções terapêuticas da urticária de acordo com os graus de recomen-

dação sob a ótica da medicina baseada em evidências pode ser visualizado na figura 3.

Figura 3 - Tratamento da urticária crônica



PR Criado, RFCriado, CW Maruta, E A. Rivitti (ref 11)

Prognóstico:

Toubi et al³⁴ demonstraram forte associação entre a duração da urticária crônica com a presença de angioedema associado, teste do soro autólogo positivo e anticorpos antitireóide. Desta forma a presença de urticária crônica em um doente com teste do soro autólogo positivo parece conferir maior gravidade à urticária, particularmente quando há associação com angioedema e anticorpos antitireóide, o que parece predizer uma urticária de curso mais prolongado e mais grave³⁴. Baseado nestes achados Toubi e cols³⁴ recomendam nestes doentes a instituição precoce da ciclosporina (grau C de recomendação). Nos demais pacientes a urticária crônica tem curso autolimitado sendo que 50% estarão livres dos sintomas em um ano¹⁹.

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* 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 de, Aun WT. Urticária e doenças sistêmicas. *Rev Assoc Méd Bras* 1999; 45:349-56.
4. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-edema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-14.
5. Criado PR, Criado RF, Valente NYS, Queiroz LB, Martins JEC, Vasconcelos C. Inflammatory response in drug-induced acute urticaria: Ultrastructure study of dermal microvascular unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol in press*¹¹.
6. 2nd International Consensus Meeting: Urticaria 2004. <http://www.eaaci.net/site/content.php?artid=665> acessado em 18 novembro 2005.
7. Muller BA. A comprehensive review of physical urticaria. *Compr Ther* 2002;24:214-21.
8. Zacharisemn MC. Urticaria e Angioedema in infancy and early childhood. *in* Malcom W Greaves & Allen P Kaplan. *Urticaria and Angioedema* 1st ed, New York: Marcel Dekker 2004. p215-51.
9. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Jul;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. PR Criado, RFCriado, CW Maruta, E A. Rivitti Urticaria. *An Bras Dermatol in press*
12. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004 114:465-74
13. Société Française de Dermatologie. Consensus Conference Management of chronic urticaria. *Eur J Dermatol* 2003;13(4):385-92
14. 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.
15. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003;2:69-72.
16. Kim E & Maibach H. Contact Urticaria. *in* Malcom W Greaves & Allen P Kaplan. *Urticaria and Angioedema* 1st ed Marcel Dekker 2004.p215-51
17. Tharp MD, Thirlby R, Sullivan TJ. Gastrin induces histamine release from human cutaneous mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Aug;74:159-65
18. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990;20:373-6.
19. 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.

20. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1996;76:295-7.
21. Black AK Physical and cholinergic urticaria. *in* Malcom W Greaves & Allen P Kaplan. *Urticaria and Angioedema 1st ed* Marcel Dekker 2004.p171-201
22. 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.
23. M Kirschfink, AS Grumach - Grumach AS. *Alergia e Imunologia na Infância e Adolescência*, São Paulo, Atheneu, 2001;257-264.
24. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
25. Criado RFJ, Criado PR, Aun WT. Diagnóstico e Tratamento da Urticária. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira, 2001
26. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
27. Henz BM. Antihistamines and alternatives in physical urticarias. *Dermatol Therap* 2000;13:393-9.
28. Kozel MAM, Sabroe RA. Chronic Urticaria. Aetiology, Management and Current and Future Treatment Options. *Drugs* 2004;64 (22):2516-36.
29. Moneret-Vautrin D.-A Allergic and pseudo-allergic reactions to foods in chronic urticaria. *Ann Dermatol Venereol.* 2003 130: 1S35-42.
30. Criado RFJ, Criado PR, Vasconcellos C, Martins JEC, Valente NYS, Michalany N. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: therapeutic options based on histopathological features *J Europ Acadof Dermatol& Venereol* 2004 ;18: 191.
31. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 297-305.
32. Grattan C. Chronic urticaria: general principles and management. *In* *Urticaria and Angioedema*, editors Greaves MW, Kaplan AP. 2004. Marcel Dekker, NY. cap. 15; pg 343-68.
33. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:229-32.
34. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D et al. J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869-73.

Correspondência:
Roberta Fachini Jardim Criado
Rua Xingu, 245/182 - Valparaíso
09060-050 - Santo André - SP
e-mail: rfjcriado@terra.com.br