

Perfil e evolução clínica de pacientes com urticária crônica

Profile and clinical evolution of patient with chronic urticaria

Oscarina Silva Ezequiel¹
Ernesto José de Souza Salles²
Eduardo Rodrigues Borato³
Aristeu José Oliveira⁴

RESUMO

palavras-chave

Urticária - Terapia

Urticária - Etiologia

Tireoidite

Apesar dos avanços terapêuticos, a urticária constitui uma das dermatoses mais frequentes. O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil e a evolução clínica dos pacientes com urticária crônica (UC) atendidos em consultório de especialidade. Foi realizado um estudo observacional, seccional, de 249 pacientes com diagnóstico de urticária crônica, atendidos em um serviço privado de Alergologia de Juiz de Fora, no período de 1993 a 2005. Pacientes com diagnóstico de urticária aguda foram excluídos. As variáveis analisadas foram idade, sexo, etiologia, bem como evolução clínica e tratamento. A média da idade foi 36,8 anos (DP=18,4). Considerando-se a variável sexo, 74,7% (186/249) eram do sexo feminino. Na evolução clínica, verificou-se que 67,1% (167/249) dos pacientes continuaram em acompanhamento, com uma mediana de duas consultas subsequentes. Nestes, os resultados demonstraram: melhora clínica completa com 50,3% (84/167); a interrupção do tratamento com referência de melhora parcial em 47,3% (79/167); e a interrupção do tratamento com referência de nenhuma melhora clínica em 2,4% (4/167). Quanto à etiologia, em 68,3% (170/249) dos pacientes não se conseguiu estabelecer uma causa específica. Entre os 31,7% (79/249) pacientes que apresentaram uma causa para a UC, 40,5% (32/79) tinham alguma alteração laboratorial ligada à tireóide. Observamos que o perfil epidemiológico dos pacientes segue o demonstrado na literatura, com predomínio em adultos e no sexo feminino, sendo elevado o número de pacientes que não dão continuidade ao acompanhamento ou com interrupção com melhora parcial.

ABSTRACT

Despite therapeutic advances, urticaria is one of the most common dermatoses. The objective of this study was to evaluate the clinical profile and the evolution of patients with chronic urticaria (CU) seen in a specialist office. We conducted an observational and sectional study of 249 patients diagnosed with CU, examined in a private service of Allergology of Juiz de Fora, in the period from 1993 to 2005. Patients with diagnosis of acute urticaria were excluded. The variables examined were age, sex, etiology and clinical evolution and treatment. The mean age was 36.8 years (SD = 18.4). 74.7% (186/249) were female. As for clinical course, it was found that 67.1% (167/249) of patients were followed up, with a median of two subsequent consultations. In the latter, the results showed that: complete clinical improvement with 50.3% (84/167); the treatment with reference to partial improvement in 47.3% (79/167); and treatment with reference to any clinical improvement in 2.4% (4 / 167). There was no specific cause of CU in 68.3% (170/249) of patients. Among the 31.7% (79/249) patients who had a cause for the CU, 40.5% (32/79) had thyroiditis. We observed that the epidemiological profile with prevalence in adults and in females, as well as the high number of patients who are lost to follow-up were supported by the literature.

keywords

Urticaria - Therapy

Urticaria - Etiology

Thyroiditis

1 Faculdade de Medicina - UFJF. E-mail: oscarina.ezequiel@ufjf.edu.br

2 Faculdade de Medicina - UFJF

3 Faculdade de Medicina - UFJF

4 Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora.

INTRODUÇÃO

A urticária constitui, na atualidade, uma das dermatoses mais freqüentes, sendo que 15% a 20% da população mundial apresentam em sua história pelo menos um episódio agudo da doença, responsabilizando-se a mesma por 1% a 2% dos atendimentos realizados por médicos especialistas (CRIADO *et al.*, 2005; SHELDON *et al.*, 1954).

Esta doença caracteriza-se por lesões pápulo-eritematosas, recorrentes, fugazes, migratórias e pruriginosas em qualquer parte do tegumento cutâneo, estando, em 45% dos casos, associada à angioedema (KAPLAN, 1993; ZUBERBIER *et al.*, 2001). A urticária pode ser considerada aguda ou crônica, na dependência de seu tempo de duração. Sendo a urticária crônica considerada quando há persistência do quadro clínico por seis semanas ou mais. Observa-se uma maior freqüência da urticária aguda em crianças e adultos jovens e da urticária crônica (UC), em mulheres adultas, numa proporção de duas mulheres para cada homem. Considerando-se a urticária de forma geral, os estudos mostram uma prevalência de 0,11% a 6,7% (KENNARD, 1995; TONG *et al.*, 1997). Quanto ao seu período de duração, existe uma grande variabilidade, em que 50% dos casos duram em torno de 12 meses e 20% mais de 20 anos (KENNARD, 1995; TONG *et al.*, 1997).

Apesar de sua importância clínica, somente em cerca de 30% dos pacientes com urticária classificada como crônica pode-se definir uma etiologia (KANWAR; GREAVES, 1996). Diversas são as patologias ou condições associadas ao percentual de 30% em que se pode estabelecer uma causa, tais como: infecções, infestações; neoplasias; doenças endócrinas, reações alérgicas a drogas, alimentos e aditivos alimentares ou a picadas de insetos (DUVIC, 2005; CRIADO *et al.*, 1999). Existem fatores que podem exacerbar o quadro clínico da urticária crônica, entre eles o ácido acetil salicílico, o estresse psicológico e as doenças febris intercorrentes (SIBBALD *et al.*, 1991). A associação entre urticária crônica e tireoidite auto-imune tem sido descrita por vários autores, tornando importante a inclusão de exames laboratoriais para investigação de doença tireoidiana nesses pacientes (LEZNOFF; SUSSMAN, 1989).

Demonstrou-se que, em até 20% dos doentes com urticária crônica refratária ao tratamento, podem ser encontrados títulos elevados de anticorpos antitireoide (antiperoxidase e antitireoglobulina), enquanto se espera, na população geral, encontrá-los em apenas cerca de 3% a 4% dos indivíduos (TURKTAS *et al.*, 1997).

Recentemente, os pacientes com urticária crônica de etiologia desconhecida foram divididos em dois grupos: urticária crônica auto-imune e urticária crônica idiopática. O primeiro grupo é caracterizado pela presença de auto-anticorpos da classe IgG (subclasses IgG₁, IgG₃ e, em menor grau, IgG₄) contra a subunidade α do receptor de alta

afinidade para IgE (Fc ϵ RI α), encontrado em 35% a 40% dos casos, ou contra a própria molécula da IgE em 5% a 10% dos casos. Estes auto-anticorpos induzem a liberação de histamina por parte dos basófilos e mastócitos cutâneos, além de os isotipos IgG₁ e IgG₃ serem capazes de ativar o sistema complemento cujos produtos, principalmente C5a, amplificam a liberação desta amina vasoativa (HIDE *et al.*, 1993; KIKUCHI; KAPLAN, 2001; KIKUCHI; KAPLAN, 2002). A presença desses auto-anticorpos pode ser detectada através de um teste cutâneo intradérmico com soro autólogo ou pelo teste de liberação de histamina de basófilos ou mastócitos cutâneos de indivíduos normais *in vitro*, sendo a positividade altamente específica para a urticária crônica e um marcador de um fenótipo mais severo (SABROE *et al.*, 1999). O segundo grupo constitui aquele no qual a causa não pode ser determinada.

A persistência dos sintomas por períodos prolongados associada à dificuldade de se estabelecer uma etiologia da urticária crônica gera grande ansiedade no paciente, fato que deve ser levado em consideração quando se está diante deste quadro. Desta forma, justifica-se a importância deste trabalho, que tem por objetivo avaliar o perfil clínico dos pacientes com urticária crônica, além de sua etiologia e evolução clínica, numa tentativa de otimizar sua abordagem, com o desenvolvimento de protocolos clínicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional, seccional no período de março de 1993 a dezembro de 2005, avaliando todos os pacientes com urticária crônica atendidos em consultório da especialidade de Alergologia, que faz atendimento à saúde privada, no município de Juiz de Fora, MG. Os atendimentos deste consultório ficam sob responsabilidade de um único médico especialista. A população atendida neste consultório é composta em geral de pacientes com quadros alérgicos previamente estabelecidos, parte deles referenciados para atendimento especializado por médicos de outras áreas.

Inicialmente a escolha de uma amostra de conveniência deveu-se ao fato de esta ser composta por indivíduos que atendem aos critérios de inclusão e que são de fácil acesso ao investigador. Como o tamanho da amostra calculado ficou próximo ao número total de pacientes atendidos com urticária crônica, optou-se por analisar a população-alvo. Os critérios de inclusão foram todos os pacientes com história de urticária, com evolução há mais de seis semanas, de qualquer faixa etária e gênero, atendidos neste período neste consultório, por um único especialista. Pacientes com urticária aguda foram excluídos, bem como pacientes com diagnóstico de urticária física, inclusive o dermatografismo, quadros que se assemelham quanto à

apresentação dermatológica, mas com distinção quanto à etiologia e duração dos sintomas.

As variáveis de exposição foram: sexo, idade e as de desfecho, data de início dos sintomas relatados na primeira consulta, evolução do quadro clínico, possíveis etiologias para a UC, incluindo patologias da tireóide e os tratamentos preconizados. A evolução do quadro clínico foi definida como melhora total ou parcial quanto ao aparecimento das placas urticariformes e/ou angioedema nas consultas posteriores realizadas pelo paciente. As possíveis etiologias foram definidas pela história clínica e/ou exames complementares. Todas as variáveis foram mensuradas através da análise de um questionário padronizado, sendo preenchidas as questões fechadas a partir da análise dos prontuários dos pacientes, mantendo-se total sigilo sobre as informações coletadas. A coleta dos dados se deu de forma sistemática a partir dos prontuários eletrônicos preenchidos por um mesmo especialista. Para as variáveis que necessitavam do prontuário da primeira consulta, assim como para definição da etiologia e do tratamento preconizado, não houve perdas. No entanto, 82 (32,9%) pacientes não retornaram numa segunda consulta que permitisse avaliação da evolução clínica.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o EPI INFO 2000, determinando-se as frequências absolutas e relativas das variáveis em questão, numa análise univariada, o que permitiu descrever sua distribuição. Além disso, medidas de tendência central e dispersão foram feitas para a idade dos pacientes e número de consultas.

O estudo foi submetido ao pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, parecer número 306/2006, e aprovado em 23/11/2006, por estar de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo se seguido todas as orientações.

RESULTADOS

Foram atendidos 249 pacientes com diagnóstico de urticária crônica no período de março de 1993 a dezembro de 2005. A distribuição da idade foi normal, simétrica, com média de 36,8 anos e desvio padrão de 18,4 anos, com 207 (83,1%) pacientes tendo mais de 18 anos. A moda e mediana foi de 36 anos. Cento e oitenta e seis (74,7%) pacientes são do sexo feminino. Trinta e seis (14,5%) pacientes, na primeira consulta, apresentavam urticária aguda, porém evoluíram como UC durante o período do estudo e, por isso, foram incluídos na amostra.

Na evolução clínica, verificou-se que 67,1% (167) dos pacientes apresentaram mais de uma consulta médica, numa distribuição assimétrica positiva com média de 2,79, desvio padrão de 2,50 e mediana de 2. A evolução quanto à melhora clínica dos pacientes que mantiveram acompanhamento por pelo menos duas consultas pode ser observada na Tabela 1.

TABELA 1

Frequência absoluta e frequência relativa quanto à evolução clínica dos pacientes com urticária crônica, atendidos no período de março de 1993 a dezembro de 2005, em consultório de especialidade no município de Juiz de Fora

Evolução clínica da urticária crônica durante o período de acompanhamento	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Melhora clínica completa	84	50,3
Melhora clínica parcial	79	47,3
Nenhuma melhora clínica	4	2,4
	167	100

Entre os 79 (31,7%) pacientes que apresentaram uma causa para a UC, 32 (40,5%) tinham disfunção tireoidiana. Os 47 (59,5%) pacientes restantes tinham história de uso de analgésicos ou antiinflamatórios, com melhora após suspensão (em quatro pacientes), parasitoses (em 17 pacientes), artrite reumatóide (em um paciente), uso de colírio betabloqueador (em três pacientes), infecção trato urinário (em dois pacientes) e outras causas, como uso de aditivos químicos e infecção de vias aéreas associada à piora dos sintomas de UC. Dos 32 pacientes com patologias tireoidianas, cinco (15,6%) pacientes apresentavam hipertireoidismo e 27 (84,4%) hipotireoidismo.

A Tabela 2 mostra os principais tratamentos preconizados.

TABELA 2

Frequência absoluta e frequência relativa quanto aos tratamentos preconizados para os pacientes com urticária crônica, atendidos no período de março de 1993 a dezembro de 2005, em consultório de especialidade no município de Juiz de Fora

Drogas	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
1 ou mais anti-histamínicos	200	80,3
1 ou mais anti-histamínicos associados com cimetidina ou doxepina	44	17,7
1 ou mais anti-histamínicos associados com corticóides sistêmicos	5	2
	249	100

DISCUSSÃO

Apesar das dificuldades inerentes ao estudo da prevalência da urticária crônica, estudos históricos realizados nos Estados Unidos e Inglaterra, respectivamente em 1954 e 1969, referiram que a urticária comprometia 15% a 23% de sua população (SHELDON *et al.*, 1954; CHAMPION,

1969). Esta importância, também demonstrada na atualidade, gera impacto negativo na qualidade de vida destes pacientes, com altos custos diretos e indiretos, quer seja pelo elevado número de exames solicitados na avaliação de sua etiologia, quer seja pelas dificuldades terapêuticas (COOPER, 1991; CRIADO *et al.*, 1999).

Nossos resultados encontraram maior frequência da UC em adultos, com 207 (83,1%) pacientes tendo mais de 18 anos, sendo encontrada mais comumente em mulheres, numa proporção de 3:1. Sibbald *et al.* (1991) observaram, de forma semelhante, predomínio em adultos, com frequência duas vezes maior em mulheres (SIBBALD *et al.*, 1991).

A urticária crônica demonstrou ser uma patologia de difícil identificação etiológica, na medida em que somente em 79 (31,7%) pacientes foi encontrada a etiologia. Esses dados se correlacionam com a literatura sobre este assunto, que aponta uma causa idiopática em 70% dos pacientes (KANWAR; GREAVES, 1996). Patologias de disfunção da glândula tireóide foram uma importante causa identificável de UC, 40% dos que apresentavam uma causa tinham alguma disfunção tireoidiana: hipertireoidismo (15,6%) e hipotireoidismo (84,4%), de forma semelhante ao estudo de Leznoff *et al.* (1983). Esses dados mostram que a pesquisa de doenças da tireóide em pacientes com UC deve ser incentivada na prática clínica, principalmente quando não encontramos uma causa óbvia para a doença.

Muitos fatores considerados como de relevância para a UC, ainda que amplamente discutidos quanto a serem etiologia ou fatores de exacerbação de uma condição preexistente, tais como história de uso de analgésicos ou antiinflamatórios, bem como de colírio betabloqueador, além de patologias como parasitoses, artrite reumatóide e infecção do trato urinário, entre outras, foram encontrados em 47 (59,5%) pacientes. Estas situações devem ser sempre investigadas exaustivamente na anamnese (GREAVES, 1995; CRIADO *et al.*, 1999; DUVIC, 2005).

Aditivos alimentares têm sido mais facilmente implicados na urticária aguda, sendo na UC algumas vezes considerados, sobretudo nas crianças, como fator de piora dos sintomas, porém, sendo de difícil confirmação. Entre os mais comumente citados está a tartrazina (MICHAELSSON; JUHLIN, 1973). Em nossos pacientes, encontramos referência deste dado em cinco (2%) pacientes.

Sendo um estudo seccional, apesar de ser um bom método para investigar o perfil clínico, nossos resultados apresentam a limitação por ser realizado em consultório de especialidade que atende somente à saúde privada, ficando a validade externa limitada, pelo possível viés de seleção. Por outro lado, os achados quanto ao predomínio

da idade, gênero e características quanto à etiologia seguiram os já referidos pela literatura.

Os resultados deste estudo evidenciaram dificuldade de adesão ao tratamento, uma vez que 32,3% (81) dos pacientes abandonaram o tratamento após a primeira consulta, sem continuidade ao acompanhamento. Entre os que mantiveram acompanhamento, a média de consultas foi de 2,79 com referência na última avaliação do período de estudo de melhora clínica completa por 50,3% dos pacientes, melhora clínica parcial por 47,3% e ausência de redução dos sintomas por 2,4%. Champion (1969), analisando 554 pacientes, observaram que mais de 40% dos pacientes que tinham UC mantinham sintomas dez anos após (CHAMPION, 1969). Nossos dados ratificam esse caráter de cronicidade e dificuldade de adesão ao tratamento.

Baseado nas características fisiopatológicas da UC, na elevada concentração de histamina nos fluidos teciduais cutâneos, derivada de mastócitos, justifica-se o uso observado nos pacientes deste estudo de um ou mais anti-histamínicos em 80,3% dos pacientes, constituindo o tratamento de escolha (THARP, 1993). Nos casos de não-melhora, fez-se associação de anti-histamínicos com cimetidina ou doxepina (17,7% dos pacientes) e cursos curtos de corticosteróides (2% dos pacientes). A dificuldade de adesão é fator comum às doenças crônicas, sendo indispensável sua valorização no acompanhamento destes pacientes.

CONCLUSÃO

O perfil clínico dos pacientes com urticária crônica, encontrado neste estudo, foi semelhante ao demonstrado na literatura, com predomínio em adultos e no sexo feminino, sendo elevado o número de pacientes que não dão continuidade ao acompanhamento ou com interrupção com melhora parcial. Observa-se importante complexidade da urticária crônica no que tange a sua propedêutica e terapêutica, com necessidade de medicações diárias e múltiplas consultas ao especialista, aliada, em geral, à solicitação de grande número de exames complementares para investigação da etiologia. Ainda que não possamos intervir na primeira circunstância, sendo somente possível orientação ao paciente quanto à cronicidade da doença e necessidade do uso de drogas por tempo prolongado, devemos definir, após detalhada anamnese, os exames complementares realmente úteis para cada paciente. Vale ressaltar que a avaliação da função tireoidiana é de grande relevância, mesmo em pacientes sem sintomatologia clássica para tais patologias, uma vez que considerável número de pacientes (40,5% dos pacientes com causa estabelecida em nosso estudo) apresentava alterações destes testes.

REFERÊNCIAS

- CHAMPION, R.H. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. **Br J Dermatol**, v. 81, p. 588-597, 1969.
- COOPER, K.D. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. **J Dermatol**, v. 25, p. 166-176, 1991.
- CRIADO, P.R. *et al.* Urticária. **An Bras Dermatol**, v. 80, n. 6, p. 613-630, 2005.
- CRIADO, R.F.J. *et al.* Urticária e doenças sistêmicas. **Rev Assoc Med Brasil**, v. 45, p. 349-356, 1999.
- DUVIC, M. Urticária, Rashs de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 2892-2894.
- GREAVES, M.W. Chronic urticária. **N Engl J Med**, v. 29, p. 1767-1772, 1995.
- HIDE, M. *et al.* Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. **N Engl J Med**, v. 328, p. 1599-1604, 1993.
- KANWAR, A.J.; GREAVES, M.W. Approach to the patient with chronic urticária. **Hospital Practice**, v. 15, p. 175-189, 1996.
- KAPLAN, A.P. Urticaria and angioedema. In: MIDDLETON E JR. *et al.* **Allergy: principles and practice**, 4th ed. St Louis: Mosby, 1993. p. 1553-1580.
- KENNARD, C.D. Evaluation and treatment of urticaria. **Immunol Allergy Clin N Am**, v. 15, p. 785-801, 1995.
- KIKUCHI, Y.; KAPLAN, A.P. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, v. 109, p. 114-118, 2002.
- KIKUCHI, Y.; KAPLAN, A.P. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, v. 107, p. 1056-1062, 2001.
- LEZNOFF, A. *et al.* Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. **Arch Dermatol**, v. 119, p. 636-640, 1983.
- LEZNOFF, A.; SUSSMAN, G.L. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. **J Allergy Clin Immunol**, v. 84, p. :66-71, 1989.
- MICHAELSSON, G.; JUHLIN, L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. **Br j dermatol**, v. 88, p. 525-532, 1973.
- SABROE, R.A. *et al.* Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. **J Am Acad Dermatol**, v. 40, p. 443-450, 1999.
- SHELDON, J.M. *et al.* The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. **J Allergy**, v. 25, p. 525-560, 1954.
- SIBBALD, R.G. *et al.* Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. **Int J Dermatol**, v. 30, p. 381-386, 1991.
- THARP, M.D. Chronic urticaria: Pathophysiology and treatment approaches. **J Allergy Clin Immunol**, v. 98, p. S325-330, 1993.
- TONG, I.J. *et al.* Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. **J Allergy Clin Immunol**, v. 99, p. 461-465, 1997.
- TURKTAS, I. *et al.* The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. **Int J Dermatol**, v. 36, p. 187-190, 1997.
- ZUBERBIER, T. *et al.* Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. **J Investig Dermatol Symp Proc**, v.6, p. 123-127, 2001.

Enviado em 19/12/2007

Aprovado em 07/01/2008

FARMÁCIA
UNIVERSITÁRIA

Manipulações
Alopática
Homeopática
Oftalmológica
Veterinária

32 9-3156

publicidade: du7@msr.com

FACULDADE DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA
FARMÁCIA UNIVERSITÁRIA

Farmácia Universitária

*há 13 anos produzindo
fármacos e farmacêuticos
com qualidade.*



Farmácia Universitária

Tel.:(32) 2102-3156 - Campus UFJF - Martelos - CEP: 36036-630
Juiz de Fora - MG