

URTICÁRIA

da Clínica à Terapêutica

URTICÁRIA

da Clínica à Terapêutica

editor

Celso Pereira



© Autor

Merck Sharpe & Dohme (MSD)

Título: Urticária da Clínica à Terapêutica

Editor: Celso Pereira

Imagem da capa: Arq Pedro Rodrigues (Coimbra)

Design e Produção Gráfica: Nastintas – Design e Comunicação (Lisboa)

Impressão: Offsetmais Artes Gráficas, S.A.

ISBN: 978-989-96725-0-5

Depósito Legal: XXXXX

Tiragem: 8000 exemplares

Data de edição: Maio 2010

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados neste livro são de responsabilidade exclusiva dos seus autores.

“Nesta nossa profissão, como muito bem sabem quantos a exercem, podem acontecer milagres e até se diz que a Medicina tem muito de Divino, mas temos que estar sempre atentos a todos os pormenores e aos mais pequenos sinais.”

In Curationum Medicinalium Centuria Septem

Amatus Lusitanus (1511-1568)

NOTA INTRODUTÓRIA

O uso eficiente e disciplinado da informação e do conhecimento científico são valores essenciais para a evolução da prática da Medicina.

A aplicação eficiente de conhecimentos médicos actualizados exige uma gestão criteriosa da informação que é disponibilizada e divulgada diariamente

Neste contexto, é indiscutível a necessidade e a pertinência da disponibilização de guias de orientação e padrões de actuação, que se traduzem no contexto das boas práticas em Normas Orientadoras de Diagnóstico e Tratamento.

Apesar de não se tratar de uma doença de elevada prevalência, a Urticária tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, constituindo um desafio pela sua diversidade etiológica, formas de apresentação e consequente complexidade de diagnóstico e abordagem terapêutica.

É por isso de relevar, a iniciativa dos autores que, conscientes destes factos, reconheceram a necessidade da implementação de uma abordagem multidisciplinar, racional e orientada para o diagnóstico e tratamento da Urticária.

Para além de incluir as mais recentes actualizações científicas nesta área, a estrutura desta publicação permite a sua utilização como referência na abordagem individualizada a cada doente.

Reconhecendo o inequívoco valor deste tipo de iniciativas na formação médica contínua, quero em nome da MSD congratular os autores e deixar expresso o nosso agradecimento pela oportunidade de pareceria na criação de divulgação desta obra de valor inquestionável.

Ana Maria Nogueira

*Directora Médica
MSD*

PREFÁCIO

O avanço no conhecimento médico em relação à urticária substancia e contextualiza a edição de “Urticária, da Clínica à Terapêutica”. Esta edição sucede a uma outra, também editada pelo Doutor Celso Pereira, em 2001, “Urticária. Imunopatologia, clínica e terapêutica”.

No período que medeia as duas edições, a evolução de conceitos nos domínios da biologia molecular e da genética tiveram uma repercussão enorme no conhecimento da fenomenologia da resposta imuno-inflamatória com sede, ou repercussão, cutânea. Este salto, notável, justifica plenamente a actualização e alargamento dos conteúdos da primeira publicação.

A este propósito deve saudar-se o capítulo inicial da presente edição, dedicado ao “Sistema Imune Cutâneo” e escrito pelo insigne Professor Antero da Palma Carlos.

A pele é uma extensa interface que evoluiu com a espécie no sentido de se defender do meio externo. Mas, a visão da pele ser apenas uma barreira em relação à agressão externa – epitélio estratificado, camada córnea e a sua riqueza em lípidos – é reducionista, já que também a preservação do meio interno, caso da retenção de água, é, como se compreende, um aspecto fisiológico essencial. Acresce a existência de meios de defesa inata, como a presença de péptidos antimicrobianos, e a distribuição estratégica de células diferenciadas para o reconhecimento de padrões moleculares microbianos, para a informação antigénica e desenvolvimento de imunidade adquirida, para a regulação da resposta inflamatória.

Por outro lado, a extensa rede capilar cutânea confere à pele um potencial enorme de ocorrências imuno-inflamatórias locais, mais ou menos extensas, quando se verificam respostas anómalas e desequilíbrios imunitários, de que é paradigma a patologia do conectivo (vasculite urticariana, urticária autoimune,...).

Na esfera da urticária ainda ocorrem alguns equívocos na prática médica, para não falar dos que se constatam antes da observação médica, em consulta ou no serviço de urgência. A perspectiva de, face a uma urticária, estarmos perante uma síndrome, ou apenas um sintoma, é válida e útil para se compreender o carácter multifactorial da patologia e para incitar ao estudo detalhado do enquadramento clínico. Até neste particular o presente texto é útil; ao situar, com manifesta clareza, as diversas formas de génese e expressão de urticária, e ao procurar orientar o seu estudo de forma criteriosa e selectivamente dirigido.

A incidência cumulativa de urticária aguda nos países do ocidente é considerável. Com efeito, 20 a 25% da população regista a ocorrência de pelo menos um episódio de urticária aguda. A urticária crónica – por definição, com pelo menos 6 semanas de duração –, tem uma prevalência relativamente reduzida; todavia, esta forma de urticária reúne alguma complexidade para um adequado enquadramento clínico. É oportuno referir que o *atributo* de idiopática, com que frequentemente é conotada, deverá, no entanto, ser muito menos utilizado. Também aqui, neste livro, é explicado porquê.

A urticária física, caracterizada pelo seu polimorfismo clínico de acordo com o agente causal, é extensivamente tratada num texto de muito boa qualidade. Não menos relevante é a participação de Colegas dermatologistas nos capítulos de urticária de contacto e de hidratação cutânea.

A repercussão da urticária crónica na qualidade de vida e os aspectos psicológicos relacionados com o tema são também uma mais valia numa obra com este cariz.

Cabe-me, pois, felicitar vivamente o editor, Doutor Celso Pereira, e todos os autores que contribuíram para a excelente qualidade desta obra.

António Segorbe Luís

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Regente de Imunologia Clínica.

AUTORES

AG Palma Carlos

Prof. Catedrático Jubilado de Medicina Interna, Imunologia e Imunoalergologia da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Anabela Lopes

Assistente de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE

Beatriz Tavares

Assistente Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Carlos Fernandes da Silva

Professor Catedrático de Psicologia da Universidade de Aveiro

Cátia Barbosa

Licenciada em Ciências Farmacéuticas

Celso Pereira

Assistente Graduado Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Doutorado em Medicina Interna; Patologia Médica, Medicina Dentária, Faculdade Medicina, Universidade Coimbra

Cristina Santa Marta

Especialista Imunoalergologia, Hospital CUF/Descobertas, Lisboa

Daniel Machado

Interno de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Fernanda Ferrão

Assistente Graduada de Anestesiologia, Hospital Arcebispo João Crisóstomo, Cantanhede ; Licenciada em Psicologia

Graça Loureiro

Assistente Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

José Carlos Cardoso

Assistente Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

M Graça Castel-Branco

Directora Serviço Imunoalergologia, Hospital São João EPE, Porto

Manuel Branco-Ferreira

Assistente de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE

Assistente de Imunologia Clínica e Medicina Interna, Faculdade Medicina, Universidade de Lisboa

Margarida Gonçalo

Chefe Serviço Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Margarida Robalo Cordeiro

Assistente Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Mário Morais Almeida

*Coordenador do Serviço Imunoalergologia, Hospital CUF/Descobertas, Lisboa
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica*

Paula Leiria Pinto

Coordenadora do Serviço Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE.

Victor Guerra

Licenciado em Psicologia

SUMÁRIO

1	Introdução: Celso Pereira	17
2	Órgão imune cutâneo <i>Sistema imunitário cutâneo:</i> AG Palma Carlos <i>Inflamação cutânea:</i> Manuel Branco Ferreira	23
3	Clínica e classificação da urticária: Celso Pereira	51
4	Urticária aguda: Cristina Santa Marta	69
5	Urticária crónica <i>Recorrente:</i> Celso Pereira <i>Formas particulares</i> <i>Autoimune:</i> Beatriz Tavares <i>Associação a doença sistémica:</i> Graça Loureiro	91
6	Urticária física: Mário Morais Almeida	191
7	Urticária contacto: Margarida Gonçalo	223
8	Urticária, formas especiais: Anabela Lopes	255
9	Particularidades na criança: Paula Leiria Pinto	275
10	Hidratação cutânea: Margarida Robalo Cordeiro, José Carlos Cardoso	283
11	Implicações da urticária na qualidade de vida: M Graça Castel-Branco	299
12	Aspectos psicológicos no doente com urticária <i>Perfil do doente:</i> Fernanda Ferrão, Vítor Guerra, Carlos Fernandes da Silva <i>Estratégias de apoio:</i> Carlos Fernandes da Silva, Fernanda Ferrão, Vítor Guerra	309
	Adenda Alergénios/Condicionantes ocultos: Daniel Machado, Cátia Barbosa	337

ÍNDICE GERAL

1	Introdução	19
2	Órgão imune cutâneo	25
	– Sistema imunitário cutâneo 27	
	Histologia e fisiologia da pele 27	
	A epiderme, barreira cutânea 27	
	Péptidos epiteliais antimicrobianos 28	
	Células da epiderme 29	
	Queratinócitos 30	
	Melanócitos e células de Merkel 30	
	Células de Langerhans 30	
	Linfócitos T epidérmicos 31	
	Junção dermo-epiderme 32	
	Derme 33	
	Células imunitárias da derme 33	
	Adesão celular na derme 33	
	Mastócitos 34	
	Macrófagos dérmicos 35	
	Células dendríticas dérmicas 35	
	Linfócitos T dérmicos 35	
	Neuropéptidos e imunidade cutânea 35	
	SALT (skyn associated lymphoid tissue) 36	
	Sistema imunitário cutâneo e imunidade inata 36	
	Sistema imunitário cutâneo e imunidade adquirida 37	
	Conclusões 38	
	– Inflamação cutânea 41	
	Introdução 41	
	Reacções do Tipo I 42	
	Reacções do tipo II 43	
	Reacções do tipo III 43	
	Reacções do tipo IV 43	
	IVa 44	
	IVb 44	
	IVc 44	
	IVd 44	
	Queratinócitos 48	
	Fibroblastos 49	
	Prostaglandinas e leucotrienos 49	

3	Clínica e classificação da urticária	53
	Introdução clínica 55	
	Classificação da urticária 58	
	Abordagem clínica 59	
4	Urticária aguda	71
	1. Introdução 73	
	2. Causas de urticária aguda 74	
	2.1. Infecções 75	
	2.2. Alimentos 77	
	2.3. Fármacos 83	
	2.4. Venenos de himenópteros (vespa e abelha) e outros insectos 86	
	2.5. Stress 86	
	3. Urticária alterações hormonais e gravidez 86	
	4. Diagnóstico 87	
	5. Tratamento 88	
	6. Conclusão 89	
5	Urticária crónica	93
	– Recorrente 95	
	1. Abordagem diagnóstica 96	
	2. Fisiopatologia 101	
	3. Abordagem terapêutica 110	
	3.1. Medidas gerais 111	
	3.2. Terapêutica farmacológica 112	
	3.2.1. Medicação primeira linha. Anti-histamínicos H1 112	
	3.2.2. Medicação segunda linha 116	
	3.2.2.1. Anti-histamínicos H2 116	
	3.2.2.2. Anti-depressivos tricíclicos 116	
	3.2.2.3. Antagonistas dos receptores dos leucotrienos 117	
	3.2.3. Medicação terceira linha. Corticosteroides 117	
	3.2.4. Medicação alternativa 118	
	3.2.5. Condicionantes na gravidez, amamentação, lactente e idoso 120	
	– Formas particulares 127	
	• Urticária autoimune 127	
	1. Introdução 127	
	2. Fisiopatologia 127	
	2.1. Anticorpos anti-receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) 127	
	2.2. Anomalias adicionais 131	
	2.3. Histopatologia e aspectos inflamatórios 134	
	2.4. Auto-imunidade e anticorpos anti-tiroideus 134	
	2.5. Auto-imunidade e <i>Helicobacter pylori</i> 135	
	3. Clínica 136	

- 4. Diagnóstico 136
- 5. Tratamento 140
- **Urticária, associação a doença sistémica 149**
 - Urticária crónica e doença sistémica: etiologia 149
 - Urticária crónica e doença sistémica: eventos imunopatogénicos 150
- 1. Autoimunidade 152
- 2. Infecções 153
 - 2.1. Bactérias 156
 - 2.2. Vírus 158
 - 2.3. Fungos 162
 - 2.4. Parasitas 163
 - 2.5. Infecção e urticária: particularidades 164
 - 2.6. Mecanismos imunopatogénicos 166
 - 2.7. Diagnóstico e tratamento 170
- 3. Urticária e hipersensibilidade 170
- 4. Outras doenças sistémicas associadas a urticária 172
 - 4.1. Distúrbios endócrinos 172
 - 4.2. Urticária e neoplasia 173
- 5. Urticária e imunodeficiências primárias 175
- 6. Urticária e doenças raras/formas pouco frequentes 176
- 7. Urticária e distúrbios psicoemocionais 177
- 8. Vasculite urticariana 179
- 9. Comentários finais 183

6 Urticária física

193

- 1. Introdução 195
- 2. Urticária induzida por estímulos mecânicos 199
 - 2.1. Dermatografismo sintomático 199
 - 2.2. Urticária de pressão retardada 201
 - 2.3. Urticária vibratória 205
- 3. Urticária induzida por estímulos térmicos 206
 - 3.1. Urticária de contacto ao calor 206
 - 3.2. Urticária de contacto ao frio 207
- 4. Urticária solar 215
- 5. Aspectos gerais da terapêutica da urticária física 218
- 6. Conclusão 220

7 Urticária contacto

225

- 1. Definição 227
- 2. Mecanismos fisiopatológicos 229
- 3. Aspectos clínicos e principais agentes etiológicos 231
 - 3.1. Urticária de contacto não imunológica 232
 - 3.2. Urticária de contacto imunológica 236
 - 3.2.1. Aspectos clínicos 236
 - 3.2.2. Agentes causais mais frequentes 238

- 3.3. Dermatite contacto a proteínas 246
4. Diagnóstico diferencial e diagnóstico etiológico 247
5. Tratamento 252

8 Urticária, formas especiais **257**

1. Dermatite autoimune à progesterona 259
2. Dermatite autoimune aos estrogénios 260
3. Síndromes auto-inflamatórias 261
 - 3.1. Febre mediterrânica familiar (FMF) 261
 - 3.2. Síndrome periódica associada ao receptor TNF (TRAPS) 262
 - 3.3. Síndrome hiperglobulinémia D (HIDS) 263
 - 3.4. Deficiência de C3b inativador 264
 - 3.5. Síndrome de Blau 264
 - 3.6. Síndromes auto-inflamatórias relacionadas com o gene CIASI (CAPS) – Criopirinopatias 264
 - 3.6.1. Síndrome auto-inflamatória familiar induzida pelo frio (FCAS) 265
 - 3.6.2. Síndrome Muckle-Wells (MWS) 265
 - 3.6.3. NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disorder) 265
4. Síndrome Schnitzler 266
5. Síndrome de Gleich 266
6. Angioedema não episódico associado a eosinofilia 267
7. Síndrome de Clarkson 267
8. Urticária colinérgica 268
9. Urticária aquagénica 271

9 Particularidades na criança **277**

1. Introdução 279
2. Abordagem diagnóstica 279
3. Urticária aguda 280
4. Urticária crónica 282
5. Urticária física e urticária colinérgica 282
6. Diagnóstico diferencial 283
 - 6.1. Urticária papular 283
 - 6.2. Mastocitose cutânea 283
7. Terapêutica 283

10 Hidratação cutânea **285**

1. Introdução 287
2. A função de barreira da pele 288
3. Tipos de hidratantes 291
 - 3.1. Oclusivos 291
 - 3.2. Humectantes 293
 - 3.3. Outros constituintes das formulações 294

4. Tipos de formulações 295
5. Indicações e benefícios dos hidratantes 296
6. Efeitos adversos 297
7. Aspectos práticos e adesão à terapêutica 297
8. Conclusão 298

11 Implicações da urticária na qualidade de vida 301

12 Aspectos psicológicos no doente com urticária 311

– Perfil do doente 313

1. Introdução 313
2. Quem é o doente com urticária? 314
3. Conclusões 316

– Estratégias de apoio 319

1. Introdução 319
2. Medicina comportamental e psiconeuroimunologia 320
3. Propostas de intervenção psicológica 322
 - 3.1. Análise funcional 323
 - 3.2. Conceitos básicos de intervenção 324
 - 3.3. Técnicas e protocolos de intervenção 327
4. Promoção da adesão à terapêutica farmacológica 333
5. Conclusão 335

Adenda: Alergénios/condicionantes ocultos 339

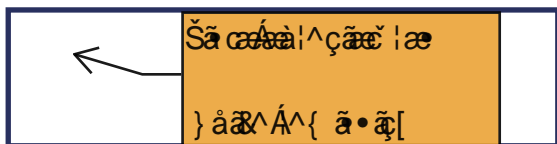
Suplementos alimentares e medicamentos de herbanária 341

- Fadiga, stress e ansiedade 343
- Anti-inflamatórios 344
- Tracto gastro-intestinal e vias hepato-biliares 344
- Sistema génito-urinário 345
- Sistema cárdio-vascular 346
- Sistema respiratório 346
- Sistema imunitário 346
- Pele, mucosas, unhas, cabelo 347
- Sistema ósteo-articular 347
- Emagrecimento 347
- Outros suplementos alimentares 352

Dermocosmética 354

- Higiene da pele saudável 355
- Hidratantes para pele saudável 355
- Sensibilidade, intolerância e irritações 356
- Xerose e atopia 359
- Oleosidade e acne 361
- Anti-envelhecimento 364
- Hiperpigmentação 367
- Cicatrização 367
- Hiperqueratoses 367

- Capilares 368
 Anti-estrias 370
 Anti-celulíticos 370
Alimentos 371
 Ovo 372
 Leite 372
 Amendoim 373
 Frutos secos 374
 Soja 374
 Trigo 375
 Milho 376
 Sésamo 376
 Aditivos alimentares 377
 Outros alimentos 377
Síndromes de reactividade cruzada 378
 Reactividade cruzada entre alergénios com origem em plantas 378
 Reactividade cruzada entre alergénios com origem em animais 381
 Reactividade cruzada nos fármacos 382
Dieta sem salicilatos 384
Aminas biogénicas 385
Níquel e alimentos 386
Alergénios ocultos em medicamentos 387





Introdução

Celso Pereira



Introdução

Celso Pereira

As diferentes formas de apresentação clínica da urticária constituem uma patologia com uma importância crescente em Medicina, quer pelo número crescente de doentes quer pela necessidade de uma adequação às novas abordagens terapêuticas e ao rigor que deve estar subjacente ao estudo e diagnóstico clínico-laboratorial nestes doentes.

Neste contexto, os novos desenvolvimentos no conhecimento dos mecanismos, fisiopatologia, classificação e estratégias de tratamento nesta patologia são o sustentáculo para uma nova edição temática da Urticária.

Pretende-se, para além da revisão teórica actualizada, abordar desde a imunobiologia cutânea aos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e clínicos das diferentes formas e tipos particulares de urticária, reflectindo, também, estudos ou casuísticas pessoais que possam enriquecer o desenvolvimento de cada tema.

Com efeito, em 2001 foi possível a publicação “Urticária. Imunopatologia, clínica e terapêutica” que constituiu uma ferramenta de trabalho de extrema importância na formação pré e pós graduada de jovens médicos e veículo de formação de clínicos, menos familiarizados nesta patologia, mas confrontados na sua actividade clínica diária com doentes, que face à complexidade de mecanismos e etiopatogenia, redundam em dificuldades na abordagem clínica e terapêutica.

Conscientes e profundamente gratos pela receptividade muito positiva que a anterior edição mereceu junto dos clínicos, a actualização de uma nova versão alicerçada das diferentes perspectivas, mecanismos e classificação foram o grande objectivo deste actual projecto. Para o efeito, pretendeu-se, para além da revisão teórica actualizada, abordar desde a imunobiologia cutânea aos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e clínicos das diferentes formas e tipos particulares de urticária, reflectindo, também, estudos ou casuísticas pessoais que possam enriquecer o desenvolvimento de cada tema.

Nesta nova abordagem pretende-se aliar os mais elevados padrões científicos, traduzido pela qualidade do grupo multidisciplinar de autores, com reconhecidos méritos de rigor científico e profundos conhecedores dos temas que desenvolveram de forma exemplar. A articulação de clínicos, Imunoalergologistas, Dermatologistas, Internistas, Imunologistas Clínicos, Psicólogos e Farmacêutico é apanágio da extrema versatilidade desta patologia, multidisciplinar e multissistémica e que a conclusão desta obra traduz esse compromisso e desidrato.

Pretendeu-se, ainda, conceber um novo formato gráfico mais actualizado e de mais fácil manuseio, denotando que é bem diferente o actual conhecimento clínico e fisiopatológico, comparativamente à edição anterior. A capa concebida para esta obra pretende, de forma figurada, representar as distintas camadas da pele, num ambiente hídrico preponderante, e a diversidade de mecanismos e etiologias que estão bem presentes neste distúrbio.

Os avanços sempre constantes do conhecimento nas ciências básicas e na imunobiologia em particular foram determinantes no conhecimento mais preciso da urticária, como síndrome. Na estruturação esta vertente tem pois todo o cabimento pelo que um capítulo com o título “órgão imune cutâneo” é imprescindível à compreensão dos múltiplos mecanismos envolvidos.

Se a caracterização clínica está, desde há muito, bem definida e caracterizada, o recente enquadramento classificativo justifica, desde logo este novo desenvolvimento. Não se considera que esta nova forma de classificação clínica da urticária seja definitiva, uma vez que num futuro próximo as especificidades próprias de cada entidade *per se* virão legitimar novos conceitos e enquadramentos clínico-terapêuticos.

Ao longo da obra, apesar de ter sido intentada uma minimização de descrições repetidas, provavelmente nem sempre conseguida, pretendeu-se uma esquematização clínica, fisiopatológica, abordagem diagnóstica e de tratamento das distintas formas. A urticária aguda, traduzida no maior número de doentes acometidos com esta entidade, tem um desenvolvimento que culmina em aspectos de enorme importância prática, como seja o tratamento da crise aguda, a maioria das vezes realizada de forma intempestiva, pouco reflectida e condicionante, por vezes, de perpetuação iatrogénica de um distúrbio habitualmente benigno e por definição auto-limitado.

Quanto às formas crónicas, significativamente menos frequentes, mas que determinam enormes complexidades na identificação fisiopatogénica e que com frequência determinam enormes dificuldades no controlo terapêutica, pretendeu-se um enquadramento com um efectivo sentido de aplicabilidade clínica.

Estão, pois, bem distantes alguns considerandos publicados em revistas científicas na segunda metade do século XX, nomeadamente de JM Sheldon em 1954 (J Allergy), “The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management.”, de J De Maubeuge, em 1985 (Allergologie Clinique), “en ce qui concerne l’urticaire, entre le 19ème et le 20ème siècle, rien n’a changé” ou E Paul em 1988 (J Invest Dermatol), “Chronic urticaria still a vexing problem?”. Com efeito, os doentes com urticária crónica, apesar de persistirem muitas dificuldades num eficaz controlo terapêutico são, encarados na actualidade, como um efectivo doente crónico, com toda a carga clínica que comporta. Esta condição, embora com

menor efectividade para o doente, reduz, enormemente, a carga de impotência que muitos clínicos soerguam no seu inconsciente. A incapacidade de responder às questões concretas colocadas por estes doentes ou de fornecer uma resposta terapêutica adequada, tal como sucede com muitas outras patologias crónicas de outro foro.

Embora com uma expressão clínica menos importante serão desenvolvidas formas muitos particulares de urticária, muitas delas ocasionais e outras com mecanismos muito específicos, de que é exemplo a colinérgica, a urticária de contacto ou a dermatite contacto a proteínas. A especificidade na criança será, também abordada, nomeadamente quanto às formas etiológicas mais comuns e às particularidades do tratamento.

O tratamento das diferentes formas de urticária foi desenvolvido em cada tipo em particular, optando-se por não o individualizar em capítulo próprio. Esta deliberação apesar de resultar em alguma repetição pareceu mais sustentável e didáctica na estrutura empreendida. A hidratação cutânea, constituindo uma vertente complementar à terapêutica mereceu, no entanto, uma individualização, sustentada na necessidade de minimizar a agressão que sucessivos surtos de lesão determinam na integridade da barreira cutânea.

Representando a pele um órgão de revestimento e de identidade própria e individual tem claras implicações na qualidade de vida destes doentes, particularmente nas formas crónicas. Neste sentido, à semelhança do enquadramento clínico actual da doença como sinónimo de deterioração do bem-estar físico, psíquico e da repercussão na vida do indivíduo foi imprescindível uma abordagem desta temática. Também, os aspectos psicológicos muito particulares foram objecto de discussão, tanto mais que nós clínicos temos, com frequência dificuldades no manuseio e na delimitação destas fronteiras, tantas vezes sobrepostas e justapostas.

A inclusão de uma adenda com o título "Alergénios/Condicionantes ocultos" pareceu importante por reunir um conjunto de informação, na maioria das vezes dispersa na literatura. Naturalmente, não se pretendeu uma revisão exaustiva de todos os potenciais agentes indutores ou condicionantes de urticária, listagem essa, por definição, sempre incompleta e limitada. Porém, poderá alertar para uma problemática com implicações crescentes pela utilização, cada vez mais frequente de medicações alternativas, naturalistas, homeopáticas, entre outras, tantas vezes ocultadas pelos nossos doentes.

A compilação dos diferentes capítulos é bem o apanágio do nível de diferenciação científica da medicina portuguesa, do rigor e do elevado grau de qualificação no tratamento dos nossos doentes, a que todo este trabalho é dedicado em absoluto. A todos os autores se agradece de forma sentida todo o empenho,

disponibilidade e generosidade ao aceitarem participar neste projecto que, em última instância, se dirige a outros clínicos e técnicos de saúde empenhados numa melhor actividade assistencial ao doente com urticária.

Um agradecimento especial à renovada Merck Sharp & Dohme pelo entusiasmo empenhado na concretização deste projecto, com plena e total liberdade científica, contribuindo de forma persistente no esforço da formação médica contínua, fundamental para garantir uma actividade clínica de excelência no nosso país.

À Nastintas um agradecimento ao profissionalismo na execução gráfica desta obra.

Orgão imune cutâneo

Sistema imunitário cutâneo 27

AG Palma Carlos

Inflamação cutânea 41

Manuel Branco Ferreira

Sistema imunitário cutâneo

AG Palma Carlos

A maior linha de defesa do corpo humano é a pele protegida por um epitélio contínuo que se se mantiver intacto é impermeável à maioria dos agentes infecciosos^{1,2}.

A pele é além disso um importantíssimo órgão homeostático, regulando, entre outras funções, a temperatura do corpo e as trocas de água e sal. Em termos de imunidade, forma uma barreira física inata “major” para a infecção e entrada de antigénios. Nos últimos anos demonstrou-se que a pele contém um numeroso contingente de células implicadas na resposta imunitária nomeadamente as células de Langerhans e as próprias células principais da epiderme, os queratinócitos, têm a capacidade de segregar citocinas e linfócitos³.

Histologia e fisiologia da pele

Para compreender a composição e papel do sistema imunitário cutâneo é necessário rever brevemente a histologia e fisiologia do órgão com atenção particular à barreira cutânea e à localização e funções das células imuno competentes. A pele tem três camadas, a epiderme, a derme e a gordura⁴.

A epiderme é uma camada estratificada de células escamosas epiteliais, sustentada por uma membrana basal, na qual os componentes predominantes são os queratinócitos. A derme subjacente é em relação à epiderme relativamente acelular.

A epiderme, barreira cutânea

Uma barreira cutânea eficaz epidérmica é essencial para a sobrevivência do organismo, uma vez que sem a manutenção de um obstáculo à permeabilidade, o corpo humano evaporaria grande parte dos seus líquidos num breve período⁴.

A barreira selectiva contra a perda de água e a penetração de substâncias do meio ambiente é constituída pela parte mais externa da epiderme humana o “*stratum corneum*” que representa um produto final altamente organizado de um progresso minuciosamente programado de diferenciação epidérmica. A morfologia do “*stratum corneum*” pode ser descrita como um modelo de tijolos e cimento em que os queratinócitos representam os tijolos e o cimento é representado pelos lípidos intercelulares.

“O *stratum corneum*” forma um revestimento contínuo de escamas, alternando com corneocitos, enriquecidos em proteínas, mergulhados numa matriz intercelular constituída, principalmente, por lípidos não polares distribuídos em folhas lamelares.

Estas camadas intercelulares originadas a partir de fosfolípidos e glicoesfingolípídeos que são fornecidas pelas células do estrato granuloso, por exocitose de corpos lamelares intercelulares, são chamados queratinosomas ou corpos de Odland⁴.

Os componentes principais dos lípidos do estrato córneo são colesterol, ácidos gordos livres e ceramidas, um grupo heterogéneo de esfingolípídeos. O sulfato de colesterol e os triglicéridos são componentes menos importantes. As ceramidas são formadas por ácidos gordos ligados a esfingosinas ou bases vizinhas.

A função de barreira de retenção da água da epiderme é baseada predominantemente na consistência específica dos lípidos do "*stratum corneum*".

As diferenças quantitativas no conteúdo lipídico de certas zonas da pele estão correlacionadas com a permeabilidade de agentes lipofílicos, como os esteróides de aplicação tópica. Embora a pele das palmas das mãos e da planta dos pés dos humanos tenha um "*stratum corneum*" muito espesso, o seu conteúdo em lípidos, em relação ao peso, está reduzido, condicionando a eventual localização de lesões cutâneas de eczema, uma vez que o baixo conteúdo em lípidos origina uma maior susceptibilidade a uma menor depleção lipídica após exposição à água ou solventes.

As perturbações agudas ou crónicas da barreira cutânea regulam a síntese epidérmica dos lípidos e do DNA em relação com o grau de lesão².

As lesões da barreira cutânea activam enzimas e co-enzimas da síntese do colesterol e as ceramidas. Iões extracelulares como o potássio e o cálcio desempenham um papel importante na regulação da barreira cutânea. A reconstrução da barreira está inibida na presença destes iões e em relação com gradientes intra e extracelulares.

As lesões agudas ou crónicas da barreira cutânea levam a uma maior expressão de citocinas como o factor da necrose tumoral (TNF α), interleucina 1 α , interleucina 1 β , GM-CSF. Além disso, na epiderme lesada encontra-se elevado número de células de Langerhans³.

Péptidos epiteliais antimicrobianos

A pele, como outros epitélios produz péptidos com actividades antimicrobianas. Conhecem-se duas famílias diferentes de péptidos antimicrobianos, as defensinas e as catelicidinas⁴⁻⁶.

As defensinas são pequenos péptidos catiónicos, com 29 a 34 aminoácidos contendo três ligações disulfito intracadeias. As três famílias de defensinas, α , β e ϕ diferenciam-se pela localização destas ligações. As defensinas são produzidas pelas células epiteliais das superfícies mucosas incluindo a pele e por neutrófitos, células

NK e linfócitos T citotóxicos. Algumas defensas são produzidas constitutivamente por algumas populações celulares mas a sua secreção pode ser estimulada por citocinas ou produtos microbianos, A acção protectora das defensas é devida a toxicidade directa contra micróbios incluindo bactérias e fungos e à activação das células envolvidas na resposta inflamatória, aos agentes infecciosos. Todavia os mecanismos da acção microbiana directa não são completamente compreendidos.

As catelicidinas são expressas por várias barreiras epiteliais incluindo a pele e também pelos neutrófilos. Uma proteína precursora de 19- κ D com dois domínios é transcrita e clivada por proteólise em dois péptidos, ambos com funções de protecção tanto a síntese dos precursores como a cisão proteolítica podem ser estimuladas por citocinas proinflamatórias e produtos microbianos. O fragmento terminal C, chamado LL-37 porque tem dois resíduos leucina no seu terminal N, tem múltiplas funções de protecção contra infecções incluindo toxicidade directa contra largo espectro de microorganismos e a activação de diversas respostas dos leucócitos e outros tipos celulares que levam à erradicação dos micróbios. Além disso LL-37 pode fixar e neutralizar LPS, componente tóxico das paredes das bactérias gram-negativas. As funções antimicrobianas do outro fragmento precursor de catelicidinas após cisão, estão ainda mal definidas; pode também ter actividades antimicrobianas estão ainda mal definidas⁴.

Células da epiderme

A epiderme contém quatro populações celulares, queratinócitos, melanócitos, células de Merkel e células de Langerhans, Tabela 1.

Tabela 1 Células da pele humana

Epiderme (0% das células epidérmicas)	Derme	Estruturas Especializadas	Células Recrutadas
Queratinócitos (=90%)	Fibroblastos	Células endoteliais	Neutrófilos
	Mastócitos	Pericitos e células musculares	Eosinófilos
	Macrófagos	Células de Schwann e axónios nervosos	Basófilos Linfócitos T
Células de Langerhans (=5%)	Células dendríticas	Células folicúlos pilosos	Linfócitos B
	Dérmicas	Sebócitos	Células NK Células NKT
Melanócitos (=30%) Células de Merkel	Linfócitos T dérmicos	Células glandulares écrinas	Monócitos
		Células glandulares apócrinas	Células dendríticas sanguíneas
Linfócitos T epidérmicos			Precursores dos mastócitos

Adaptado de Ploger, Leiferman Pittelkow 2003

Queratinócitos

Os queratinócitos provêm da camada basal da epiderme ou zona de membrana basal de onde migram para a superfície, adquirindo gradualmente quantidades crescentes da queratina e tornando-se progressivamente mais planos. À superfície, os queratinócitos tornam-se uma membrana morta de queratina formando o "*stratum corneum*" e perdem as suas capacidades de secreção das citocinas e de apresentação do antígeno aos linfócitos.

O estudo da epiderme nas situações inflamatórias da pele demonstra que os queratinócitos expressam moléculas de classe II do sistema major de histocompatibilidade (MHC) e aumentam a expressão da molécula de adesão intra-celular ICAM-1. Os queratinócitos estão também aptos para a fagocitose, sendo este o processo de aquisição do pigmento melanina a partir dos melanócitos. A estimulação de queratinócitos normais *in vitro* leva à produção de várias citocinas IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , TNF- α , TGE- β , G-CSF, GM-CSF. Deve ainda considerar-se o papel central dos queratinócitos na atracção e ancoragem de células imunitárias (IL-8, CSFs, ICAMs), na activação celular (IL-1, IL-8, TNF- α), na acção citotóxica contra os microorganismos (IFN- α , IFN- γ , TNF- α) e mesmo no processamento e apresentação dos antígenos (moléculas de classe II do MHC)⁴.

Melanócitos e células de Merkel

Os melanócitos são derivados da crista neural, residem na camada basal da epiderme e produzem pigmento-melanina. As células Merkel são células neuroendócrinas ligadas a mecano-receptores em zonas de alta sensibilidade táctil^{3,4}.

Células de Langerhans

As células de Langerhans provêm da medula óssea e constituem o componente cutâneo do sistema monócito-macrofágico. Encontram-se disseminadas na epiderme no estrato de malpighiano. Têm uma morfologia semelhante à das células dendríticas com múltiplas extensões pseudopódicas permitindo uma maior área de contacto. As células de Langerhans têm um alto nível constitutivo de expressão de moléculas MHC de classe II e considera-se, em geral que captam e processam antígenos na pele e migram depois para os gânglios linfáticos locais onde apresentam péptidos antigénicos aos linfócitos T. As células de Langerhans caracterizam-se pela existência dos denominados grânulos de Birbeck e exprimem a classe de diferenciação CD1 o que as distingue de outras células dendríticas^{1,4}.

As células Langerhans são células dendríticas imaturas como indica a baixa expressão de CD86 (B.7.2) e a ausência de expressão de CD80 (B.7.2). Ambos estes receptores de co-activação são, todavia, susceptíveis de aumento de expressão instantâneo quando as células de Langerhans são estimuladas, por exemplo pelo GM-CSF que induz a sua maturação. Em consequência da ausência de moléculas B7 que são co-receptores importantes para apresentação dos antígenos, as células de Langerhans imaturas são ineficientes como células apresentadoras de antígeno. Estas células imaturas são, no entanto, muito mais eficazes na captação e processamento do antígeno que as células dendríticas maduras que aumentaram a expressão das suas moléculas B7 assim como a das moléculas do MHC da classe II, mas perderam os seus receptores Fc (FcR). As células dendríticas maduras podem interagir eficientemente com o receptor para o antígeno das células T (TCR) com CD28 e com os receptores CTLA-4 nas células T. As células de Langerhans apresentam receptores de alta afinidade para a IgE (FC- ϵ -RI) o que facilita a eventual captação dos antígenos^{1,7}.

As células de Langerhans imaturas expressam o receptor CCR6 para as pequenas citocinas e são atraídas pelas células epiteliais que apresentam o ligando específico MP3. Após captura do antígeno e activação às células de Langerhans libertam-se de queratinócitos baixando a expressão da Caderina-E e atravessam a membrana basal segregando proteases, como seja a colagenase. O receptor CCR6 é substituído pelo CCR7 cujos ligandos são 6CK que é expresso nos linfáticos e MIP-3 β que é expresso nas áreas de células T dos órgãos linfóides. Estas modificações dirigem as células de Langerhans maduras para zonas T onde produzem quimiocinas e atraem linfócitos.

O tráfico das células de Langerhans na epiderme é regulado por quimiocinas MIP-3- α e MCP-1 que são responsáveis pela migração destas células dendríticas para a derme. O MIP-3- β controla a emigração das células para os gânglios linfáticos⁴.

As células de Langerhans migram de epiderme para a derme talvez em parte devido à exposição das citocinas com origem nos queratinócitos nomeadamente TNF α . A partir da derme as células de Langerhans entram nos linfócitos aderentes e migram para os gânglios linfáticos de drenagem onde participam na iniciação da resposta imunitária primária apresentando o antígeno às células^{1,8,9}.

Linfócitos epidérmicos

Na pele de um homem adulto encontram-se 10^9 ou 10^{10} linfócitos T dos quais 90% nas unidades perivasculares dérmicas⁴.

Os linfócitos T da pele apresentam proporções de receptores para o antígeno (TCRS) α - β ou γ - δ semelhantes às propor-

ções no sangue, isto é, com predomínio dos primeiros. A relação entre células TCD4 positivas e CD8 positivas é vizinha a 1. A maior parte dos linfócitos TCD4⁺ apresentam a isoforma CD45RO do receptor CD45, isto é, são linfócitos T da memória. Um grande número destas células expressa ainda marcadores de activação HLA-DR e CD25.

Os linfócitos T da pele fazem parte integrante e predominante de denominado SALT (skin associated lymphoid tissue) que pode ser considerado como uma zona periférica do sistema imunitário regulando grande parte dos contactos com o meio ambiente (conjuntamente com o BALT e o GALT). Os linfócitos, através da expressão dos ligandos correspondentes como os antigénios de função dos leucócitos (LFA) ou os antigénios cutâneos dos linfócitos (CLA), reconhecem moléculas de adesão nas membranas de superfície das células endoteliais a que se podem ligar subsequentemente^{4,9}.

Junção dermo-epidérmica

A junção dermo-epidérmica liga a epiderme à derme. Pode ser subdividida em três camadas, filamentos de fixação hemidesmosómica, incluindo a lamina lucida, membrana basal (lamina densa) e camada de fibrilhas de fixação. A junção dermoepidérmica é composta predominantemente de produtos dos queratinócitos com menor contribuição dos fibroblastos dérmicos. Além de ligar a epiderme e a derme protege contra rasgões mecânicos, orienta o crescimento celular e serve como barreira semipermeável. Dentro dos hemidesmosomas encontram-se várias macromoléculas que ligam a membrana plástica do queratinócito basal à membrana basal incluindo antigenos BPA (inicialmente descritos no penfigoide bolhoso), BPAg-230 e BPAg-180 (colagénio tipo XVII). Um outro antigénio recentemente descrito, P200 é expresso nos queratinócitos basais e contribui para a formação e estabilidade das hemidesmosomas. Outras proteínas são a plectina e as integrinas $\alpha 6\beta 4$ e $\alpha 3\beta 1$. A lamina lucida é a camada mais frágil como demonstra a sua susceptibilidade à separação por calor, sucção, soluções salinas, enzimas proteolíticas e doenças autoimunes. A lamina lucida é composta por lamininas 1 e 5 e 6, glicoproteínas não colagénicas. A membrana basal propriamente dita ou lamina densa é composta essencialmente por colagénio tipo IV, também presente na membrana basal dos vasos sanguíneos dérmicos. A lamina densa restringe a passagem de moléculas catiónicas ou maiores que 40 kD. Vários tipos celulares podem todavia penetrar a lamina densa pelo uso de collagenases tipo IV e metaloproteases. O colagénio tipo IV também funciona como ponto de fixação de fibrilhas⁴.

Derme

Ao contrário da epiderme a derme normal é relativamente acelular. A derme divide-se em derme papilar e derme reticular. A derme papilar tem uma espessura aproximadamente dupla da epiderme e contém papilas dérmicas que interdigitam com a epiderme e fibras extras celulares que se estendem da lamina densa aos plexos vasculares. A derme restante contém fibras mais espessas e é chamada a derme reticular. A matriz extra celular é composta sobretudo de colagénio.

As células da derme são relativamente mais abundantes na derme papilar que na reticular. Os fibroblastos derivados do mesenquima sintetizam e degradam as proteínas da matriz extra celular. Os fibroblastos segregam mediadores solúveis implicados na resposta imunitária quando estimulada por citocinas por exemplo eotaxina após estimulação por IL-4⁴.

Células imunitárias da derme

As células imunocompetentes encontram-se predominantemente na derme, particularmente, à volta dos vasos pós-capilares na denominada unidade dérmica perivascular onde, na vizinhança imediata do endotélio, se encontram mastócitos, macrófagos, células T e células dendríticas, algumas das quais semelhantes às células de Langerhans. Nesta localização, as células imunocompetentes estão em posição que permite responder a sinais provenientes da lesão ou infecção epidérmica e de regular a actividade das moléculas de adesão nos endotélios pós-capilares.

Adesão celular na derme

A adesão entre células e a matriz extra celular é fundamental para a manutenção de uma barreira cutânea intacta. Na pele, encontram-se organelos funcionais entre células que podem ser observadas ao microscópio electrónico e são denominadas desmosomas. Os desmosomas são moléculas de adesão fazendo parte da família das caderinas e são em geral denominadas caderinas desmosómicas. As caderinas são moléculas de adesão transmembranárias cálcio-dependentes que actual num processo denominado de adesão moofílica o que significa que a caderina de uma célula se liga a uma caderina idêntica em outra célula⁴.

A adesão dos queratinócitos da camada basal à membrana basal e conseqüentemente à derme deve-se a estruturas denominadas hemidesmosomas análoga às caderinas e com a função de anexar os queratinócitos à lâmina densa da membrana basal⁴.

Mastócitos

Os mastócitos da pele são cerca de 7000 a 10.000/mm³ presentes na proximidade dos apêndices cutâneos, vasos sanguíneos e nervos.

Os mastócitos da pele provêm da medula óssea, de células precursoras mononucleares que exprimem o RNA mensageiro para o factor de células estaminais (CSF), seu factor predominante de crescimento e a presença de receptores de membrana extracelular para SCF, os denominados C-KIT ou "steel factor receptor". Os precursores dos mastócitos exprimem persistentemente CD34 um determinante de classe associado a células precursoras. As células precursoras passam da medula óssea para o sangue e migram para a pele sob a influência de factores microambientais^{7,10}.

Como é sabido, os mastócitos humanos são heterogénios, com 2 tipos predominantes diferenciados pelo seu conteúdo em proteases neutrais, o fenótipo M_{CT} que contém só triptase e o fenótipo M_{CTC} que contém triptase, quimase e carboxipeptidase.

Os mastócitos M_{TC} são relacionados com o sistema imunitário, com um papel na defesa do organismo, enquanto que, os mastócitos M_{CTC} não são relacionados com o sistema imunitário e têm funções predominantes na angiogenese e na remodelação dos tecidos. No entanto, ambos os fenótipos exprimem FC-ε-RI, receptores de alta afinidade para IgE e podem assim participar nas reacções alérgicas IgE dependentes, nomeadamente libertando histamina, heparina e condroitina sulfato e outros mediadores pré ou neoformados, leucotrienos, PAF, prostaglandina^{8,10}.

A heterogeneidade dos mastócitos é não só funcional mas, também, imunocitogénica. Os mastócitos da pele são constituídos por cerca de 95% de mastócitos M_{CTC} e 5% de M_{TC}. Libertam mais triptase que quimase e também carboxipeptidase e catepsina. Os M_{CTC} ao contrário dos M_{TC} não aumentam em número nas doenças alérgicas. Na pele, os mastócitos exprimem CD88, receptor para a anafilotoxina C5 o que leva à sua activação nas doenças mediadas pelo complemento. Os mastócitos da pele respondem ainda a variados secretagogos básicos não imunitários, incluindo neuropéptidos e drogas relaxantes musculares o que pode explicar as reacções de eritema observadas em doentes sensíveis sem sintomatologia respiratória. São, também, estimulados pela substância P. Os mastócitos humanos podem ainda perpetuar uma reacção alérgica ou inflamatória libertando um largo leque de citocinas: IL-4 e IL-13 implicadas na passagem do linfócito B para a produção de IgE, IL-5, GM-CSF que atraem inicialmente e marcam os eosinófilos e prolongam o seu tempo de vida e TNF-α uma citocina chave na inflamação alérgica implicada no aumento da expressão de moléculas de adesão e na secreção de quimocinas.

Os mastócitos produzem ainda IL-3 e IL-6 ambas citocinas proinflamatórias, IL-8, RANTES e IL-16 implicadas na quimiotaxia e na activação dos granulócitos.

Os mastócitos podem ainda funcionar como células apresentadoras de antigénio, às células B, uma vez que exprimem a molécula CD40 ligando que se liga a CD40 naqueles linfócitos^{7,10,11}.

Macrófagos dérmicos

Os macrófagos da derme são células fagocíticas derivadas da medula óssea. Intervêm na fase efectora que precede a apresentação do antigénio, têm actividade microbicida e antitumoral e funções fagocíticas e secretoras gerais. O marcador CD68 permite identificar os macrófagos cutâneos^{3,4}.

Células dendríticas dérmicas

As células dendríticas dérmicas incluindo os dendrócitos dérmicos são outra população celular. Encontram-se frequentemente vizinhas aos mastócitos e vasos sanguíneos e expressam os marcadores usuais das células apresentadoras.

Linfócitos T dérmicos

Os linfócitos T dérmicos são a grande maioria das células T presentes na derme. Os linfócitos T e NK estão praticamente ausentes da derme normal. São tipicamente CD45RO⁺ com iguais percentagens de CD4⁺ e CD8⁺⁴.

Neuropéptidos e imunidade cutânea

A presença de neuropéptidos na pele está bem documentada, nomeadamente o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), VIP, substância P, neurotensina, propriomelanocortina (POMC) e hormona estimulante dos melanócitos (MSH) e ainda o péptido histidina-isoleucina (PHI), neurocinina A, neuropeptido Y. Todos estes neuropéptidos têm variados efeitos nas células cutâneas implicadas na resposta imunitária, nomeadamente nas células de Langerhans.

O VIP encontra-se na derme profunda na vizinhança dos vasos sanguíneos e dos ácinos sudoríparos e “*in vitro*” induz a proliferação dos queratinócitos. Estes têm receptores para a substância P cuja ligação leva à secreção do IL-1, POMC e os derivados são sintetizados e segregados pelos melanócitos e queratinócitos, células que apresentam receptores para a MSH. Os neuropéptidos desempenham um papel importante na regulação da apresentação do antigénio pelas células de Langerhans, as quais têm,

na vizinhança imediata, terminações nervosas são também muito vizinhas dos mastócitos. As células de Langerhans exprimem em citometria de fluxo CGRP, VIP, SP e NT, dependendo das condições de estimulação local. O efeito funcional dos neuropéptidos nas células de Langerhans foi sobretudo estudado para a CGRP que inibe a apresentação do antígeno pelas células. O CGRP reduz a expressão de B7.2 (CD80) uma molécula co-estimuladora diminuindo a capacidade de apresentação do antígeno, talvez por ação de CGRP sobre a produção de IL-10^{5,6}.

O melhor conhecimento do papel dos neuropéptidos na modulação da função das células de Langerhans inclusive na rede de interações neuroimuniárias que parecem ser bidireccionais, permite sugerir um papel das células de Langerhans como neuromoduladores^{5,6}.

SALT (Skin associated lymphoid tissue)

O conjunto dos linfócitos auxiliares CD4⁺ cutâneos TH1 ou TH2, predominantemente (90%) dérmicos, uma vez que só cerca de 10% emigram para a epiderme, células de Langerhans, e queratinócitos produtores de citocinas, é denominado SALT (skin associated lymphoid tissue), com semelhanças com o sistema GALT do tubo digestivo e BALT-brônquios. Os linfócitos podem também produzir além de citocinas, factores libertadores de histamina, aumentar a expressão de moléculas de adesão e ampliar a resposta do SALT^{1,8}.

Sistema imunitário cutâneo e imunidade inata

A imunidade inata da pele pode ser dividida em duas categorias: imunidade inata constitutiva compreendendo a barreira cutânea e a imunidade inata induzida que compreende inflamação e uma barreira de infiltração celular. Nem uma nem outra adquirem memória específica para os agentes patogénicos invasores.

A imunidade inata constitutiva é devida à flora cutânea normal, aos queratinócitos espessados, aos polipéptidos antimicrobianos constitutivos dos lípidos ao baixo pH e à temperatura normal do corpo.

Os polipéptidos antimicrobianos compreendem as defensinas, as catelicidinas, proteínas de ligação ao ferro, lisoma RNases, DNases e IgM natural provenientes do suor e dos queratinócitos. Alguns lípidos epiteliais têm actividade antimicrobina devida à baixa do pH cutâneo para o qual também contribuiu o ácido láctico do suor.

A imunidade inata induzida tem uma chave na IL-1 abundantemente preformada no citoplasma dos queratinócitos e libertada sob a forma IL-1 α por ruptura ou estimulação da pele. A libertação de IL-1 α simultaneamente com TNF α é a base inicial de uma série de

eventos levando a inflamação cutânea com expressão induzida de várias citocinas, quimiocinas, mediadores e moléculas de adesão. Se a lesão cutânea não excede a capacidade de resposta da imunidade inata constitutiva a reparação tissular é suficiente. No caso contrário com penetração de organismos intervêm moléculas de larga especificidade uma solúveis (pattern-recognition receptors PPR) receptores de reconhecimento de estrutura e moléculas de superfície celular.

As mais importantes moléculas solúveis da imunidade inata induzida incluem os péptidos antimicrobianos, defensinas e catelicidinas, factores de activação do complemento e proteínas do complemento⁴.

Sistema imunitário cutâneo e imunidade adquirida

A imunidade adquirida é muitas vezes subsequente à imunidade inata. As defensinas têm actividade quimotáctica para as células dendríticas e células T.

O envolvimento dos PPR (receptores de reconhecimento de estrutura) expresso pelas células de Langerhans estimula a expressão de moléculas coestimulantes^{4,12}.

Assim a imunidade inata orienta e estimula a imunidade adquirida. A partir da intervenção das células de Langerhans e subsequente apresentação do antígeno ao TCR CD4⁺ para antígenos extracelulares, CD8⁺ para antígenos intracelulares e CD1a para antígenos microbianos não péptidos desenvolve-se a resposta imunitária adequada.

As células T efectoras ou de memória expressam habitualmente CLA que também surge em células de Langerhans. Para além das células apresentadoras do antígeno e das células T as células B são os outros intervenientes primordiais da imunidade adquirida. As células B são pouco abundantes na pele sugerindo que o antígeno necessita ser transportado até essas células¹².

Não se detectam células B produtoras de anticorpos na pele.

No entanto, detectam-se no suor normal as cinco classes de imunoglobulinas, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE incluindo IgA secretoras provenientes do epitélio secretório das glândulas écrinas e do sebo.

Ao contrário da rápida intervenção da imunidade inata a imunidade adquirida após um primeiro contacto com o antígeno necessita vários dias para o desenvolvimento completo de células T e B. A resposta secundária começa mais rapidamente e é mais robusta com produção aumentada de anticorpos específicos pelas células B de memória.

Globalmente o sistema imunitário cutâneo inato opõe-se à agressão inicial e orienta o sistema imunitário cutâneo para uma resposta adquirida de reconhecimento e destruição do agente patogénico⁴.

Conclusões

A pele é a primeira barreira protectora no contacto com o meio externo. A barreira cutânea forma uma estrutura de queratinócitos e camadas de lípidos que previnem a penetração dos agentes patogénicos. As várias estruturas e células da epiderme e derme interagem em camadas sucessivas põem em jogo os mecanismos do sistema imunitário cutâneo através da imunidade inata e adquirida. Este processo complexo e bem estruturado pode ter falhas que leva a doença cutânea devido à produção em excesso ou defeito de células e produtos celulares e reconhecimento e resposta anormal a antigénios ambientais ou auto-alérgenos. Conjuntamente com mecanismos de imunidade sistémica, a factores genéticos do próprio indivíduo e a características do meio exterior estes factores levam a doença cutânea imuno-alérgica.

Bibliografia

1. Abbas AK, Lichtmann AH, Shiv P. Cellular and molecular immunology, Saunders Elsevier, Philadelphia 2010.
2. Abeck D, Bleck O, Ring J. Skin barrier and eczema. In New Trends in Allergy IV. Ring J, Behrendt H, Vieluf D. eds. Springer Berlin, 1997 pg. 213.
3. Lewis DE, Harriman GH. Cells and tissues of the Immune System, 2-1-2-21 in Clinical Immunology Principles and Practice, Rich RR, Fleischer TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW (eds) Mosby, London, Edinburgh, New York 2001.
4. Plager DA, Leiferman KM, Pittelkom MR. Structural and functional cutaneous immunology 671-686 in Middleton's Allergy Principles and Practice. Adkison NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons, FER (eds) Mosby, Philadelphia, 2003.
5. Gianetti A Neuropeptides in atopic dermatitis. In the Atopy Syndrome in the Third Millennium. Wutrich B (ed) Karger, Basel, 1999, pg 51.
6. Granstein R. Regulation of immunity and inflammation in the skin by neuropeptides. in Postgraduate Syllabus, AAAAi 54th Annual Meeting, Washington, 1998, pg 315.
7. Church MK, Lichtenstein M, Simon HU, Wardlaw AJ, Haslett C, Leeth, Hawrylowick. Effector cells of allergy. In Allergy. Holgate SR, Church MK, Lichtenstein LM. Eds Mosby, London, Edinburgh, New York. CM-2001, pg. 303
8. Rabson A, Roitt IM, Delves PJ. Really essential Medical Immunology, Blackwell Publishing, Malden, Oxford, Carlton, 2005
9. Bruinzeel-Koomen C, Mudde G, Holt. Antigen presentation and IgE synthesis. In Allergy, Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. Eds. Mosby, London, Edinburgh, New York, 2001, pg 265
10. Siraganian R. Mast cells and basophils. In Allergic Diseases, Kaliner MA. Ed. Current Medicine Inc. Philadelphia, 1999, pg. 11.
11. Williams C MM, Galli S. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic diseases. J. Allergy and Immunology 2000; .105:847.
12. Werfel T, Kapp A. Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. In Allergy, Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM eds. Mosby, Edinburgh, London, New York, 2001 pg. 108.

Inflamação cutânea

Manuel Branco Ferreira

Introdução

A pele está continuamente exposta a estímulos agressores físicos, químicos e biológicos, sendo imprescindível para a manutenção de uma adequada homeostasia corporal uma vigilância imunitária apertada de todo este espaço de fronteira.

A reacção inflamatória cutânea (Figura 1), que pode ser definida como a alteração que ocorre na pele em resposta a estímulos exógenos mas também endógenos, tenta promover a destruição de micro-organismos patogénicos que tenham conseguido franquear as barreiras físicas ou, no caso de não ser possível a sua eliminação, pelo menos a sua contenção, bem como a inactivação e diluição de compostos tóxicos e a rejeição de corpos estranhos. Contudo, esta reacção pode não ser exclusivamente benéfica já que o processo inflamatório, quando não controlado pelos mecanismos homeostáticos fisiológicos inibitórios ou contra-regulatórios, também causa lesões tissulares, por vezes mais graves do que os que seriam causados apenas pela agressão inicial¹⁻⁵.

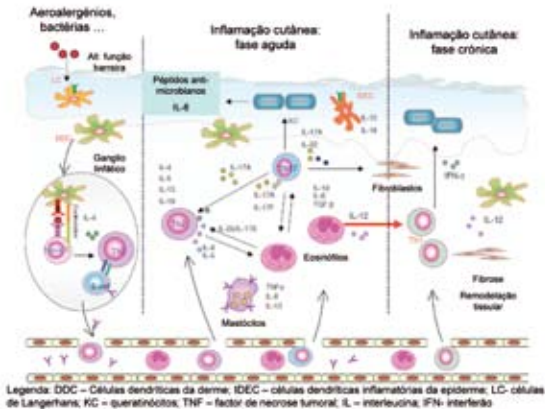


Figura 1 Inflamação cutânea: envolvimento de múltiplas células e mediadores (exemplo na dermatite atópica) (adaptada da referência 18)

Quando esses mecanismos de defesa causam doença estamos perante as reacções de hipersensibilidade⁶ que, na pele, podem ter diferentes expressões sintomáticas, conforme a seguir se expõe:

Reacções de tipo I, ou imediatas, podendo ser ou não mediadas por IgE: o paradigma cutâneo destas reacções consiste na urticária, dependente de IgE, como é o caso por ex. a urticária aguda após exposição a alergénios alimentares conhecidos. No entanto, as células centrais nesta patologia – os mastócitos cutâneos – podem também ser activados por outros estímulos que, de forma semelhante aos mecanismos de activação celular induzidos pela ligação (pontagem) do antigénio a pelo menos duas moléculas de IgE acopladas aos receptores de alta afinidade, que estão abundantemente presentes (10^4 a 10^6 receptores em cada célula) à superfície mastocitária, também induzem a sua desgranulação⁷. Nestes estímulos, para os quais os mastócitos têm receptores específicos, destacamos:

- **Neuropéptidos**, entre os quais a substância P ou o VIP (péptido vasoactivo intestinal), o que implica directamente a inflamação neurogénica na activação mastocitária que, na pele, é particularmente evidente no aumento do prurido em situações de *stress* e mesmo num grupo de patologias que foram designadas, principalmente pela escola alemã de dermatologia, por neurodermatites, traduzindo exactamente a influência neurogénica e psicogénica em quadros inflamatórios cutâneos.
- **Factores do complemento**, entre os quais se destacam as fracções C3a, C4a e C5a que, embora “inactivas” do ponto de vista da continuação da activação da cascata do complemento, possuem importantes propriedades biológicas, nas quais se salienta a capacidade de activação directa dos mastócitos cutâneos. Mais uma vez, esta relação é importante em termos de saúde do hospedeiro já que a activação do complemento pressupõe em princípio a existência de um estímulo infeccioso (quer seja pela via clássica em que a ligação desse antigénio aos anticorpos respectivos origina complexos imunes, quer seja pela via alterna em que os produtos bacterianos podem activar C3 directamente) que interessa combater, nomeadamente através da vasodilatação e da quimiotaxia de células do sistema imunitário, o que é conseguido através da libertação de histamina e de outros compostos contidos nos grânulos mastocitários ou sintetizados a partir dos fosfolípidos de membrana (prostaglandinas e/ou leucotrienos). No entanto, em outras situações que não envolvem a entrada de agentes infecciosos na pele, como patologias autoimunes ou infecções crónicas noutras locais, a presença no organismo de grandes quantidades destas fracções do complemento, secundárias a uma activação persistente e mantida deste sistema, pode facilmente permitir a

sua chegada à pele e com a subsequente activação de mastócitos cutâneos, originando quadros de urticária crónica que, não raramente, são as manifestações reveladoras destas patologias autoimunes ou infecciosas crónicas;

- **Péptidos bacterianos**, o que novamente revela o papel do mastócito como célula sentinela tissular, capaz de mobilizar a resposta inflamatória em presença de sinais de alerta.
- **Citocinas (IL-4, IL-6, Quimiocinas, Stem cell factor)**, que traduzem, uma vez mais, a existência necessária de uma colaboração intensa entre mastócitos e outras células do sistema imunitário. Esta colaboração, como é óbvio, não se irá limitar apenas às reacções de tipo I, sendo actualmente aceite a participação mastocitária, embora com intensidades diferentes, nas fases iniciais de quase todos os processos inflamatórios tissulares
- **Proteínas eosinofílicas**, nomeadamente a proteína básica major dos eosinófilos, traduzindo uma cooperação frequente entre a população mastocitária e eosinofílica, muito importante em termos de defesa anti-helmintas e de doença alérgica.

É ainda de referir que, relativamente aos mastócitos e embora menos conhecidas, também existem estímulos que regulam negativamente a sua activação, como é o caso das proteínas da família SOCS (suppressor of cytokine signaling), cuja deficiência se associa a uma hiperreactividade mastocitária, principalmente em resposta a estímulos IgE-mediados, associando-se, por consequência, à inflamação alérgica⁸.

Reacções de tipo II ou de citotoxicidade induzida por anticorpos: o exemplo mais típico é o pênfigo vulgar e suas variantes, sendo o mecanismo responsável a presença de auto-anticorpos anti-desmosomas que são capazes de induzir alterações da coesão entre os queratinócitos.

Reacções de tipo III, ou a complexos imunes: neste tipo de reacções incluem-se as vasculites cutâneas como as vasculites leucocitoclásticas, sendo o mecanismo iniciador do processo inflamatório a deposição endotelial de complexos imunes, com consequente activação do complemento e de polimorfonucleares neutrófilos que se acompanha de destruição da parede vascular e eventualmente necrose e deposição de fibrina.

Reacções de tipo IV, de hipersensibilidade retardada ou celular: podemos considerar quatro subgrupos principais neste tipo de reacções, que são as claramente predominantes, por exemplo, nas reacções de hipersensibilidade a fármacos⁹.

- **IVa** – Reacções caracterizadas pela activação macrofágica, por vezes também associada a fenómenos de citotoxicidade linfocitária e que, na classificação de Gell e Coombs adaptada por Kay eram classificadas como IVa1, traduzindo o envolvimento fundamentalmente da vertente linfocitária de tipo T1, quer no seu perfil auxiliar quer no perfil de citotoxicidade directa que, nesta esquematização, estão classificadas como IVc. Neste tipo IVa incluem-se as reacções à tuberculina, bem como o grupo das dermatites de contacto, embora nestas existam também mecanismos de tipo IVc; de igual forma exantemas bolhosos no contexto de hipersensibilidade a fármacos partilham mecanismos destes dois tipos de reacção.
- **IVb** – Reacções caracterizadas pela presença de eosinofilia cutânea e/ou sistémica. Neste grupo, que na classificação de Kay recebia a designação de IVa2, predomina a activação das células Th2, com a produção das citocinas características IL-4, IL-5 e IL-13. Neste tipo inclui-se a dermatite atópica, bem como alguns quadros de hipersensibilidade a fármacos caracterizados por exantemas máculo-papulares associados ou não a eosinofilia sistémica e a sintomas sistémicos (DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), o que traduz uma maior gravidade dado um maior componente inflamatório do processo.
- **IVc** – Reacções caracterizadas pela presença de linfócitos T citotóxicos que induzem a destruição, mais frequentemente por apoptose, das células que apresentam à sua superfície os antígenos correspondentes. Neste tipo, que normalmente ocorre em associação com as reacções de tipo IVa ou IVb, incluem-se dermatites de contacto, exantemas bolhosos e exantemas máculo-papulares causados por hipersensibilidade a fármacos.
- **IVd** – Reacções caracterizadas pela presença de infiltração cutânea de neutrófilos, causada pela produção de IL-8 e GM-CSF por células T CD4. Como a destruição neutrofílica se acompanha da produção de pus, este tipo de reacções na pele acompanham-se da formação de pústulas que, no caso de serem secundárias a quadro de hipersensibilidade a fármacos e apesar de se poderem acompanhar de febre como manifestação sistémica de inflamação generalizada, são estéreis (Figura 2). Incluem-se neste grupo vários exantemas pustulares, como é o AGEP (*acute generalized exanthematosis pustulosis*), que em mais de 90% dos casos é induzido por reacção de hipersensibilidade a fármacos por via sistémica.



Figura 2 Infiltração cutânea por neutrófilos e formação de pústulas

Qualquer reacção inflamatória, por mais simples que seja, reflecte o efeito cumulativo de numerosos processos bioquímicos e intervenções celulares, interrelacionados entre si. Cada fase da progressão do processo inflamatório é o resultado do estímulo que o iniciou (podendo diferir consoante o tipo ou intensidade desse estímulo) e dos sistemas de amplificação ou de inibição ou retroacção que têm como objectivo providenciar uma resposta eficaz mas, ao mesmo tempo, prevenir a persistência de uma resposta excessiva. Vários trabalhos têm demonstrado exactamente o papel importante de deficiências de células T reguladoras no aparecimento de graves reacções inflamatórias cutâneas, reconhecendo-se vários mecanismos através dos quais estas células podem exercer a sua acção inibitória, reconhecendo-se também que o próprio processo inicial de apresentação antigénica por células dendríticas da pele induz logo a activação e produção de citocinas tanto por células T efectoras como por células T reguladoras⁹⁻¹².

Em 1983, Wayne Streilein publicou o seu conceito de SALT (*skin associated lymphoid tissues*)¹³, à semelhança dos tecidos linfóides associados às mucosas (MALT), para descrever um circuito interactivo de células e de tecidos (células dendríticas, células de Langerhans e outras células apresentadoras de antígeno (APC), queratinócitos produtores de citocinas, linfócitos com “homing” cutâneo) que fornece à pele mecanismos de vigilância imune para a prevenção com sucesso contra cancro e infecções. Estas células também garantem a homeostasia do sistema ao fazer a *down-regulation* de excessivas respostas imunológicas, indutoras de lesão, contra antígenos inócuos como autoantígenos ou alérgenos.



No que diz respeito ao “homing” cutâneo, assumem particular importância duas moléculas específicas: o CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen), à superfície dos linfócitos, é uma glicoproteína que define um subgrupo de células T de memória com “homing” cutâneo e a E-selectina, expressa a nível das células endoteliais. É interessante verificar-se que, em cultura de células endoteliais, a indução de E-selectina é muito mais persistente nas células endoteliais provenientes da pele do que em células endoteliais provenientes de outros órgãos. As células CLA⁺ ligam-se à E-selectina e à P-selectina, enquanto as células CLA⁻ não exibem capacidade de ligação à E-selectina, o que, em face do acima referido, justifica uma mais forte interacção com o endotélio na vasculatura cutânea e a localização preferencial na pele das células CLA⁺. Em consequência, cerca de 80-90% dos linfócitos cutâneos são CLA⁺, enquanto apenas cerca de 5-10% dos linfócitos de outros órgãos é que são também CLA⁺. Adicionalmente, também participam no processo de “homing” cutâneo uma série de quimiocinas produzidas por células da pele, das quais se salientam as quimiocinas CCL17 (que se liga ao receptor CCR4) e CCL27 (que se liga ao receptor CCR10), sendo que ambos os receptores estão presentes nas células CLA⁺ e a sua presença desempenha um papel fundamental na inflamação cutânea mediada por linfócitos T.

Quanto às células apresentadoras de antígeno (APC), verifica-se que, na pele, a maior parte das APC estão num estado de imaturidade relativa que lhes permite captar eficientemente os antígenos através dos seus receptores específicos (por ex., *macrophage mannose receptor*, CD32, CD36, receptor de alta afinidade para IgE, C-type lectin receptor) mas que não lhes confere as propriedades imunoestimulatórias necessárias para cooperar com as células T *naive*, o que envolve, entre outros aspectos, a expressão à superfície das células APC de elevada densidade de moléculas co-estimulatórias com capacidade de interagir com as moléculas complementares à superfície das células T, como é o caso dos pares de moléculas CD28-CD80/CD86 e CD2-CD58.

Inclusivamente, o estado de não resposta específico para um dado antígeno também pode ser induzido por estas células APC imaturas, já que se verifica que as células APC imaturas activam preferencialmente células T reguladoras. O processo de indução de tolerância passa também pela expressão reduzida à superfície das APC imaturas de moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC) e de moléculas co-estimulatórias, bem como pela produção de citocinas inibitórias como a IL-10¹⁴.

No entanto, a presença de sinais de perigo (que podem ser tão variados como a hipóxia, irritantes tópicos, alguns agentes sensibilizantes de contacto, citocinas características dos processos inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF- α ou GM-CSF mas também o

reconhecimento directo de produtos microbianos, por exemplo através dos receptores *toll-like* (TLRs)) inicia uma série de eventos que induzem a migração destas APC para os gânglios linfáticos correspondentes, onde sofrem uma metamorfose fenotípica e funcional com consequente maturação para potentes células imunoestimuladoras, capazes de diferenciar e activar várias populações linfocitárias.

É ainda de referir que, nas populações linfocitárias, para além do paradigma Th1/Th2, temos também de considerar os linfócitos que se caracterizam pela produção de IL-17 e que foram designados por Th17, sendo provável que a IL-23 (e em menor grau, e de forma autócrina, a IL-21) sejam as citocinas criticamente envolvidas na diferenciação desta população, que se desenvolve e se separa precocemente a partir das células TCD4 *naive* (Figura 3). Recentemente, tem-se vindo a dar muito relevo à população Th17 na amplificação de vários processos inflamatórios e, em particular na pele, estas células parecem estar especialmente envolvidas na inflamação da psoríase mas também nas dermatites de contacto, independentemente do agente sensibilizante, sendo a IL-17 um mediador pró-inflamatório particularmente potente¹⁵⁻¹⁹.

Para terminar, pretendia abordar de forma sumária, o papel de algumas células não imunitárias na inflamação cutânea, bem como o papel de prostaglandinas e leucotrienos que, não sendo consideradas citocinas, são na verdade potentes agentes quimiotácticos para várias populações celulares.

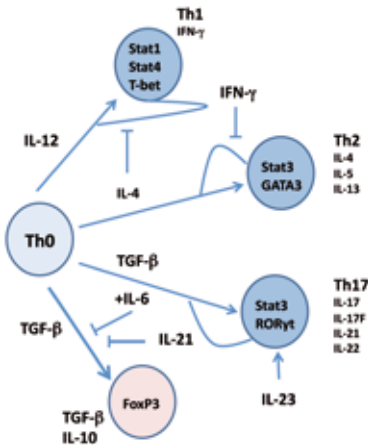


Figura 3 Vias de diferenciação de populações linfocitárias T (adaptado da referência 19)

Queratinócitos

Os queratinócitos têm uma função estrutural e participam activamente na inflamação cutânea, quer pela sua capacidade de síntese citocínica e pela sua capacidade de apresentação antigénica, quer pelo facto de os queratinócitos poderem ser também o alvo desse mesmo processo inflamatório. No entanto, em pele sã, os queratinócitos produzem apenas pequenas quantidades de citocinas, particularmente a IL-1, TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) ou o TGF- β . No entanto, quando ocorre agressão cutânea, a produção de citocinas sofre um aumento impressionante, nomeadamente de IL-1, IL-6 ou TNF- α e que, inclusivamente, pode ser suficiente para causar manifestações sistémicas como é o caso da febre ou leucocitose que se podem observar, por exemplo, em queimaduras extensas. De igual forma, em pele sã, a expressão de ICAM-1 ou moléculas de classe II do complexo major de histocompatibilidade é muito baixa ou inexistente, sofrendo nítido aumento perante estímulos inflamatórios, como interferão gama ou TNF- α . No entanto, a apresentação antigénica pode ser indutora de tolerância, quer pela ausência de segundos sinais costimulatórios à superfície de queratinócitos quer pela síntese de factores inibidores, como TGF- β ou PgE2.

O papel dos queratinócitos é também central na modulação de algumas influências externas, nomeadamente microbianas, no grau de inflamação cutânea. Por exemplo, na dermatite atópica, os queratinócitos de áreas de pele lesada reagem de forma diferente aos superantigénios, com uma muito maior produção citocínica, nomeadamente de IL-1 α , IL-1 β e TNF- α , aumentando de igual forma a expressão de moléculas de classe II do complexo major de histocompatibilidade e de moléculas CD1a, também envolvidas em processos de apresentação antigénica. É de referir, a respeito da influência das infecções cutâneas na inflamação cutânea, que, por exemplo, os doentes com dermatite atópica são altamente susceptíveis a determinadas infecções cutâneas fúngicas (por ex. *Trichophyton*) ou virais (por ex. eczema herpético, molusco contagioso), mas a colonização cutânea por *Staphylococcus aureus* é, de longe, a infecção cutânea mais frequente, ocorrendo em mais de 90% dos doentes com dermatite atópica²⁰, em comparação com menos de 5% na população de indivíduos saudáveis. Há uma série de factores do hospedeiro que facilitam esta colonização (aumento do pH da pele, alterações da composição lipídica da pele, aumento de fibrinogénio e fibronectina até alterações da própria imunidade inata constituindo imunodeficiências localizadas), que saem fora do âmbito desta revisão mas cujo resultado final é uma exacerbação da resposta inflamatória, mediada, em larga medida, pela libertação das enterotoxinas estafilocóccicas (SEA, SEB e TSST-1), que são potentes superantigénios. Estes superantigénios induzem aumento da expressão da molécula CLA, inibem células

T reguladoras e estimulam a produção de citocinas de várias populações de células residentes, contribuindo assim não só para a iniciação e amplificação da resposta inflamatória mas também para a sua perpetuação.

Fibroblastos

Juntamente com os queratinócitos, constituem um conjunto de células residentes, responsáveis pela integridade cutânea, sendo a fonte da maior parte dos elementos da matriz extracelular cutânea: proteoglicanos, colagénio, elastina, fibronectina e laminina. A sua morfologia, expressão de moléculas de adesão e síntese de citocinas e mediadores (prostaglandinas, leucotrienos, IL-6, IL-8, MCP-1, G-CSF ou GM-CSF) são fortemente influenciadas pelo tipo de matriz em que estão inseridos, bem como pela estimulação citocínica a que estão sujeitos, particularmente citocinas pró-inflamatórias como IL-1 ou TNF- α . A sua proliferação é estimulada principalmente pelo PDGF (factor de crescimento derivado das plaquetas), TGF- β e FGF (factor de crescimento dos fibroblastos).

Prostaglandinas e Leucotrienos

Estes derivados fosfolipídicos produzidos a partir dos fosfolípidos de membrana de várias células (imunitárias e residentes nos tecidos), representam mediadores centrais em qualquer processo inflamatório e também na inflamação cutânea (Quadro 1). Por exemplo, exposições a radiações UV em doses superiores às indutoras de eritema mínimo, induzem aumento da libertação de PGE2 e PGF2 na pele que, nas primeiras 24 horas, contribuem significativamente para a dor e eritema que se observam e que pode ser eficazmente inibida com pré-tratamento com indometacina, confirmando-se assim o seu papel patogénico. Para além destes aspectos, estes mediadores são ainda importantes estímulos quimiotácticos para diversas populações do sistema imunitário (neutrófilos e eosinófilos, entre outros), sendo ainda responsáveis pela indução da proliferação de fibroblastos e queratinócitos e pela activação de monócitos/macrófagos.

Quadro 1 Funções dos principais mediadores fosfolipídicos**Tromboxano A2**

- Broncoconstrição
- Vasoconstrição
- Aumento da adesividade plaquetária

Factor activador das plaquetas (PAF)

- Quimiotaxia para eosinófilos, neutrófilos e monócito-macrófagos
- Aumento da permeabilidade vascular

Prostaglandina D2

- Broncoconstrição
- Vasodilatação
- Aumento da permeabilidade vascular
- Activação de eosinófilos
- Quimiotaxia para neutrófilos

Leucotrieno B4

- Quimiotaxia para neutrófilos
- Modulação de acção de citocinas

Leucotrienos C4, D4 e E4

- Broncoconstrição
- Vasodilatação
- Quimiotaxia para eosinófilos

Bibliografia


1. McLachlan JB, Catron DM, Moon JJ, Jenkins MK. Dendritic cell antigen presentation drives simultaneous cytokine production by effector and regulatory T cells in inflamed skin. *Immunity* 2009; 30:277-88
2. Leung AD, Schiltz AM, Hall CF, Liu AH. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:789-93
3. Clark RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol* 2009 Aug 13 (Epub ahead of print)
4. Cevikbas F, Svehinoff A, Homey B, Steinhoff M. Neuroimmune interactions in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:365-73
5. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144:1-9
6. Kay A. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackwell Science, 1998
7. Kneilling M, Röcken M. Mast cells: novel clinical perspectives from recent insights. *Exp Dermatol* 2009; 18:488-96
8. Knisz J, Banks A, McKeag L, Metcalfe DD, Rothman PB, Brown JM. Loss of SOCS7 in mice results in severe cutaneous disease and increased mast cell activation. *Clin Immunol* 2009; 132:277-84
9. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182:8071-9
10. Ring S, Oliver SJ, Cronstein BJ, Enk AH, Mahnke K. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions through a CD39, adenosine-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1287-96
11. Sallusto F, Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD4+ memory T cells: functional modules for tailored immunity. *Eur J Immunol* 2009; 39:2076-82
12. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big Picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:735-46
13. Streilein J. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983; 80:12-6
14. Vocanson M, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Nicolas JF. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2009 (epub ahead of print)
15. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of Th17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1004-11
16. Nograla KE, Zaba LC, Guttman-Yasski E et al. Th17 cytokines interleukin 17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte response pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159:1092-102
17. Zhao Y, Balato A, Fischelevich R, Chapoval A, Mann DL, Gaspari AA. Th17/Tc17 infiltration and associated cytokine gene expression in elicitation phase of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2009 Jul 7 (Epub ahead of print)
18. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. A role for TH17 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2569-71

19. Deerick E, Tangye SG. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17 cell differentiation. *Immunol Cell Biol* 2007; 85:503-5

20. Kim KH, Han JH, Chung JH, Cho KH, Eun HC. Role of staphylococcal superantigen in atopic dermatitis: influence on keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2006; 21:315-23

Clínica e classificação da urticária

Celso Pereira



Clínica e classificação da urticária

Celso Pereira

Introdução clínica

A primeira descrição do que na actualidade se entende por urticária é referida no tratado com o título *Nei Ching Su Wen*, escrito por Huang Di Nei Jing, conhecido como Imperador Amarelo (2697 a 2598 aC)¹. Descreve-se o eritema oculto serpenteante, *Fen Yin Zheng*, a designação chinesa para urticária. Já Hipócrates (460-377 aC) refere lesões da pele produzidas por urtigas ou mosquitos, a que designou com a palavra *cnidosis* significando urtiga². Posteriormente, vem a ser designada como *Aspritado* por Aulus Celsus (25 aC- 50 dC). A terminologia evolui com distintas designações, *Essera*, *Porcelana*, *Scarlatina urticata* até à sua forma final, nos finais do séc XVIII pela escola médica francesa de Lyon, pela similitude das lesões observadas por contacto com a *Urtica dioica*, herbácea muito prevalente nessa região³.

Trata-se de um distúrbio clínico muitíssimo frequente, estimando-se que praticamente maioria de todos os indivíduos venham a apresentar pelo menos um episódio agudo numa qualquer fase da vida, resultado de um vastíssimo conjunto de condicionantes ou de estímulos susceptíveis de sintomas. Naturalmente, a maioria destes episódios são frustes, autolimitados e, com frequência, resolvem de forma natural. É evidente também, que as formas agudas são preponderantes face a doença de longa evolução.

Tratando-se de uma entidade nosológica tão comum seria expectável dispormos de sólidos estudos epidemiológicos avaliando incidência e prevalência. No entanto, são muito escassos os estudos que permitam comparação assente em metodologias bem definidas, em diferentes populações ou áreas geográficas, mesmo em países com estruturas organizativas bem estruturadas.

No estudo retrospectivo de Champion e col. em 1969 (554 indivíduos) e de Hellgren em 1972 (n=1305) foi descrita uma prevalência de urticária aguda, respectivamente em 20 e 17% da amostra. No entanto não se sugerem dados sobre formas crónicas ou diferenças relevantes quanto a preponderância em faixas etárias específicas. O estudo mais sólido do ponto de vista epidemiológico (populacional transversal) surge em 2004 por Gaig e col. em Espanha, realizado por inquérito a 5003 adultos, apresentando uma prevalência de 0,6% para urticária crónica e incidência acumulada de 18,72% para a forma aguda⁴. Já em populações pediátricas dados indirectos sustentam que a incidência de urticária é mais elevada em lactentes comparativamente a crianças em idade escolar e adolescentes⁵.

A urticária, classicamente descrita como uma doença cutânea com etiologia multifactorial deve ser entendida, na actualidade, como uma síndrome. De facto, a lesão clínica mais não é que o padrão da reactividade da pele resultante de uma resposta intrínseca ou o resultado de uma miríade de potenciais estímulos exógenos. A urticária deverá, pois, ser entendida como um sintoma, tal como a resposta febril é um sintoma que poderá advir de múltiplas situações patológicas que abarcam desde processos infecciosos a neoplasias. Assim, a presença de lesões implica, sempre, um enquadramento lato e abrangente que deverá conduzir a uma caracterização exaustiva do ponto de vista clínico e laboratorial⁶.

O rigor na definição clínica desta entidade é, provavelmente, determinante uma vez que a designação de urticária é empregue de forma abusiva a muitas lesões cutâneas pruriginosas que de todo não cumprem todos os critérios requeridos ao diagnóstico. São exemplo as inúmeras designações: urticariformes, urticarial, pseudourticária ou falsa urticária. Apesar da urticária representar um grupo heterogéneo de doença com expressão cutânea e dever ser entendida como uma síndrome, as lesões podem ocorrer com uma multiplicidade e heterogeneidade num mesmo doente e com evolução divergente interindividual, mesmo no decurso de uma mesma agudização. No entanto, para garantir o diagnóstico clínico das lesões são requeridos de forma obrigatória e em simultâneos os seguintes critérios:

Eritema

Pápula

Prurido

Prova de dígito-pressão positiva

Regressão completa de cada lesão em tempo inferior a 24 horas

Recrudescência, eventual, de lesões em outras localizações

A lesão característica de eritema papular pruriginoso tem, geralmente, um início súbito apresentando, no entanto, características muito divergentes entre diferentes doentes que partilham um mesmo diagnóstico clínico, Figuras 1 a 3. Classicamente, as lesões eritemato papulares apresentam um centro claro com dimensão extremamente variável, circundado por halo eritematoso, embora na maioria dos doentes possa ocorrer coalescência de lesões. O prurido está sempre presente com maior ou menor intensidade e com claras repercussões na qualidade de vida. Quando as lesões de urticária se associam a compromisso em estruturas mais profundas da hipoderme, pode associar-se angioedema, sendo que, nestas situações, o prurido é substituído por sensação de dor ou queimadura.



Figura 1 Lesões clínicas urticária aguda em criança de 8 anos com infecção bacteriana amigdalina.



Figura 2 Lesões clínicas urticária crônica.

A. Lesão de eritema pápula bem delimitada, com centro claro, sem infiltração à digito pressão.
B. Lesões de grandes dimensões coalescentes.

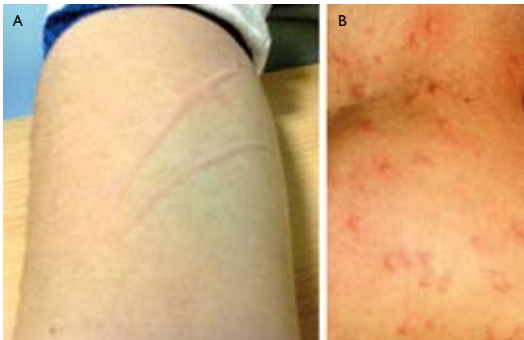


Figura 3 Lesões clínicas urticária física.

A. Dermografismo em adolescente com 15 anos de idade.

B. Lesões de urticária ao frio, localizadas na região cervical, em adulto do sexo masculino com 22 anos de idade.

Frequentemente, as lesões ocorrem em todo o tegumento cutâneo, de forma generalizada e bilateral, mas habitualmente poupando a face e superfícies palmares e plantares das extremidades.

As lesões de eritema papular, podem e devem, ser bem quantificadas por *scores* clínicos padronizados, já o prurido é um sintoma fortemente dependente da subjectividade própria de cada doente e de limiares divergentes de tolerância⁷. Na Tabela 1 apresentam-se os parâmetros da avaliação da actividade clínica.

Tabela 1 Actividade clínica em doentes com urticária

Score	Pápulas	Prurido
0	Ausente	Ausente
1	Ligeiro (<20 pápulas/24 horas)	Ligeiro (presente mas não limitativo)
2	Moderado (20-50 pápulas/24 horas)	Moderado (problemático, mas sem interferência na actividade quotidiana ou no sono)
3	Intenso (>50 pápulas/24 horas ou áreas confluentes de lesões)	Intenso (grave, incapacitante na actividade quotidiana ou n sono)

Classificação da urticária

O diagnóstico clínico da lesão é de extrema importância para o enquadramento diagnóstico e terapêutico subsequente, numa entidade tão heterogénica como esta síndrome. A recente classificação de urticária proposta em final de 2009 tem enorme relevância porque permite excluir um conjunto expressivo de entidades com algumas similitudes na apresentação sintomatológica⁷. Na Tabela 2 esquematizam-se os diferentes grupos e subgrupos de urticária que apresentam características próprias, bem individualizadas e bem definidas, apesar de poderem ocorrer num mesmo doente diversos tipos em simultâneo. Genericamente, consideram-se 3 grandes grupos: as espontâneas, físicas e um terceiro grupo que inclui formas com especificidade própria.

Tabela 2 Classificação da urticária, segundo características clínicas e desencadeantes característicos.

Tipos	Subtipo	Características/Desencadeante
Urticária Espontânea	Urticária aguda	Lesões com duração inferior a 6 semanas
	Urticária crónica	Lesões com duração superior a 6 semanas
Urticária Física	Urticária contacto ao frio	Objecto frio/líquido/vento
	Urticária pressão retardada	Pressão vertical; lesões com aparecimento 3-12 horas após
	Urticária solar	Radiações UV e/ou luz visível
	Urticária dermatográfica/Factícia	Fricção mecânica com aparecimento de lesões após 1-5 minutos
	Urticária/Angioedema vibratório	Vibração
Outros tipos Urticária	Urticária aquagénica	Contacto com água
	Urticária colinérgica	Aumento da temperatura corporal por exercício físico, emoção, alimentos condimentados
	Urticária contacto	Contacto com substância indutora
	Anafilaxia induzida pelo exercício	Exercício físico

Abordagem clínica

No espectro clínico da urticária têm sido reconhecidos uma multiplicidade de indutores e mecanismos, dependentes do tipo ou subtipo específico, apesar dos efeitos sintomatológicos comuns, embora com gradientes de gravidade distintos, apresentação ou duração^{8,9}.

Nesta síndrome as formas de apresentação, os tipos e distintos subtipos conferem um carácter verdadeiramente heterogéneo, pelo que o rigor de uma história clínica detalhada é imprescindível para um correcto enquadramento diagnóstico e terapêutico.

Se nas formas agudas o diagnóstico é, na maioria das vezes, muito facilitado pela estreita correlação entre o desencadeante próximo e o início da sintomatologia, já nas formas crónicas é necessária uma discriminação exaustiva, progressiva e paulatina.

A garantia da presença dos critérios lesionais de urticária é fundamental para excluir diagnósticos diferenciais que cursam com compromisso cutâneo^{7,8,9}. São exemplo alguns distúrbios (Figuras 4 a 9) que em condições particulares podem ter associadas lesões concomitantes de eritema papular não infiltrado, Tabela 3.



Figura 4 Lesões clínicas com angioedema associado a eritema papular coalescente e prurido, numa doente do sexo feminino, 44 anos, com posterior diagnóstico de Síndrome Wells



Figura 5 Lesões clínicas de exantema súbito de etiologia viral em criança do sexo masculino, com 9 meses de idade.



Figura 6 Lesões de *grattage* em doente do sexo feminino com 49 anos, com eczema de contacto a corantes têxteis.



Figura 7 Lesões de vasculite hipersensibilidade medicamentosa, eritema ptequial dos membros inferiores, com contornos bem delimitados em doente do sexo feminino com 52 anos de idade.



Figura 8 Eritema pleomórfico solar no membro inferior, em doente sexo feminino com 24 anos de idade.



Figura 9 Eritema papular infiltrado em doente, sexo masculino, com 38 anos de idade, com o diagnóstico subsequente de lúpus eritematoso sistémico

Tabela 3 Diagnóstico diferencial de urticária

Mastocitose
Vasculite leucocitoclástica
Vasculite linfocitária urticariana
Síndrome de Muckle-Wells
Síndrome Schnitzler
Síndrome Wells
Eritema morbiliforme menor
Urticária familiar ao frio
Exantema vírico
Hipersensibilidade por alérgenos ocultos
Dermatomiosite
Eritema pleomorfo solar
Eczema contacto
Eritema fixo medicamentoso

A maioria destas entidades detêm características clínicas bem definidas, mas podem numa fase evolutiva apresentar dificuldades diagnósticas com lesões, ocasionais, que cumprem todos os critérios anteriormente referidos. É exemplo o eritema multiforme *minor* em que a descamação e pigmentação residual pode não ocorrer em todas as lesões ou ser interpretada como resultante de lesão de *grattage*, Figura 10. Os distúrbios infecciosos ou patologia inflamatória sistémica subclínica podem, em condições particulares serem antecedidas por expressão cutânea com lesões compatíveis com urticária.

A avaliação muito atenta destes doentes é, pois, determinante e deverá incluir, naturalmente, uma história clínica detalhada, exaustiva e repetida em observações subsequentes. O tempo de duração da doença é fundamental, indicando desde logo dois grandes grupos: agudo e crónico que requerem abordagens diferenciadas. As formas físicas quer de forma isolada quer associadas a formas crónicas, situação mais frequente, têm um enquadramento diagnóstico muito específico.

O tamanho, a forma e distribuição deverão ser aspectos a observar e com claras implicações no diagnóstico, bem como a potencial associação a angioedema, Figura 11. A frequência e duração das lesões deverá ser quantificada em scores, bem como a variabilidade ao longo do dia, a sazonalidade, a correlação com períodos de actividade profissional, ambientes adversos, exposições acidentais entre outros. Apesar das limitações o prurido deverá ser outro aspecto a quantificar na fase inicial e ao longo do decurso da observação subsequente.



Figura 10 Eritema multiforme *minor* em criança de 3 anos e 6 meses com infecção por *Mycoplasma pneumoniae*.




Figura 11 Angioedema e urticária em doente sexo feminino, 61 anos de idade, na sequência de reacção de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides.

Além de um exame geral metuculoso da pele e mucosas, atendendo a potenciais infestações fúngicas ou outra patologia infecciosa, deverá ser identificada a presença de alguns dados relevantes: atopia, doenças concomitantes como infecções e patologia sistémica, medicação em curso, distúrbios psicossomáticos e labilidade emocional tão frequente nestes doentes. Distúrbios intestinais, refluxo gastro-esofágico, hábitos dietéticos, eventual evidência de correlação com ciclo menstrual são outros factores que deverão ser atendidos na abordagem clínica. Intervenções cirúrgicas prévias, implantes dentários ou hormonais, utilização de fármacos ditos naturais, actividades de lazer, profissionais e domésticas são outros factores de interesse na história clínica.

Como é sabido esta patologia pode condicionar enorme instabilidade emocional pelo incómodo intrínseco, e pelas próprias limitações nos contactos e nas relações interpessoais que podem ficar seriamente comprometidas. A labilidade emocional induzida pela própria doença pode agravar um distúrbio psíquico pré-existente com implicações muito relevantes no sono, na concentração, na actividade de vigília e na qualidade de vida.

Numa primeira abordagem é fundamental, ainda, caracterizar a resposta à terapêutica introduzida uma vez que nos permite aferir a magnitude da doença e perspectivar o estudo diagnóstico e plano de tratamento.

A colaboração do doente é imprescindível, não só no esclarecimento do interrogatório clínico, como também determinar quais as condições que ele próprio reconhece com factores indutores, determinantes ou condicionantes da doença. Importa salientar que na maioria das vezes alguns factores são desvalorizados ou não são reconhecidos como relevantes, mas que para o clínico são nucleares para o diagnóstico correcto. Desta forma, solicitar registos escritos com os designados "*diários de urticária*" são fundamentais para estabelecer eventuais situações ou condicionantes que nos facilitam a investigação.

As formas agudas, as mais comuns, são habitualmente autolimitadas e raramente requerem uma investigação subsequente.  Assim, os mecanismos de hipersensibilidade mediada por IgE, infecções víricas e de hipersensibilidade a fármacos são determinantes, mas muitíssimo raras nas formas crónicas⁷. Outros mecanismos indutores são identificados com maior ou menor relevância dependendo da maior abrangência do estudo laboratorial estabelecido no estudo destes doentes¹⁰.

Já as formas crônicas, particularmente em doentes com histórias minimalistas ou em período de relativa estabilização, requerem uma maior rigor na caracterização. É disso exemplo a correlação entre urticária crônica com processos infecciosos subjacentes (*Helicobacter pylori*, *Herpes simplex II*, por exemplo), reacções de intolerância a alimentos, aditivos ou fármacos de uso crónico ou a auto-reactividade traduzida quer por auto-imunidade mediada por anticorpos funcionais anti-receptor de IgE, auto-imunidade tiroideia ou mais raramente outro distúrbio sistémico subclínico.

Em doentes com formas crônicas sem condicionantes conhecidos, anteriormente designados por idiopáticos ou recorrentes a doença pode persistir durante períodos muito prolongados, embora se considere ser auto-limitada. Num estudo prospectivo em 220 doentes crónicos em 47,4% ocorreu remissão após 1 ano de evolução¹¹. Noutro estudo espanhol 8,7% dos doentes mantinham sintomas durante os primeiros 5 anos e 11,3% em período superior⁴. Não existem, porém, marcadores clínicos ou laboratoriais que possam prever a duração da doença pelo que a abordagem clínico-diagnóstica deverá sempre importar estratégias incisivas e abrangentes.

As formas agudas embora possam ocorrer em todas as faixas etárias têm uma maior incidência em crianças, adolescentes e adultos jovens. Já as formas crônicas têm um claro predomínio no sexo feminino e em idades mais tardias⁹. O doente padrão tem um início de doença aos 40 anos de idade, tal como descrito na maioria dos estudos⁴.

A urticária como paradigma de uma síndrome é verdadeiramente um distúrbio multifactorial, bem distante dos anos 70 em que se considerava ser resultado de um distúrbio emocional, psicossomático, embora com já se referiu condicione uma instabilidade que terá de ser enquadrada no plano terapêutico global¹⁰. Esta situação é, perfeitamente, compreensível em doentes com doença grave e persistente em períodos superiores a mais de 20 anos de evolução.

Se as formas agudas estão mais reportadas em atópicos com inevitáveis repercussões etiopatogénicas, a atopia não está envolvida nos doentes com formas crónicas^{8,9}. Na Tabela 4 apresentam-se algumas das causas potenciais mais comuns na indução de urticária.

Tabela 4 Etiologias potenciais na urticária.**Distúrbio imunológico****Hipersensibilidade tipo I, mediada por IgE**

Alimentos: frutos secos, crustáceos, moluscos, peixe, ovo, leite, soja, trigo,...

Medicamentos: penicilina, aspirina, AINEs, sulfamidas, quinolonas,...

Aeroalergénios: fungos, ácaros, pólenes, fâneros

Substâncias orgânicas: látex, veneno de himenópteros

Aditivos, conservantes

Produtos naturais

Hipersensibilidade tipo II, mediada por anticorpos

Reacção transfusional

Hipersensibilidade tipo III, mediada por reacção antígeno-anticorpo

Reacção doença soro

Hipersensibilidade tipo IV, retardada celular (quatro subtipos)

Medicamentos, manipulação alimentos, exposição a proteínas animais,...

Doença autoimune

Tiroidite Hashimoto, LES, vasculite, hepatite,...

Infecção viral

CMV, EBV, hepatite, Herpes simplex virus II, ...

Infecção parasitária, micótica ou bacteriana**Doença sistémica**

Neoplasia ou distúrbio endócrino

Leucemia linfocítica crónica, neoplasia do ovário, contraceptivos hormonais,...

Distúrbio não imunológico**Estímulo físico**

Exposição solar, frio, vibração, pressão directa, estímulo físico

Água

Contactante**Aumento da temperatura corporal****Exercício****Desgranulação mastocitária directa**

Opiáceos, vancomicina, produtos radiocontraste, relaxantes musculares, dextran, sais biliares, aspirina e AINEs

Alimentos com elevados teores de aminas biogénicas

Morango, tomate, camarão, queijos fermentados, espinafres, beringela, frutos secos, bacalhau, chocolate,...

Alimentos, aditivos, conservantes, medicamentos e outros agentes etiológicos reportados a hipersensibilidade tipo I mediada por IgE são frequentes nas formas agudas, mas não deverão de todo ser considerados na urticária crónica ou quanto muito têm uma expressão residual^{8,10}. Os aditivos e conservantes como benzoatos, salicilatos naturais ou corante amarelo nº 5, designados como pseudoalergénios, podem agravar as lesões, mas raramente são causa objectiva do distúrbio. Estas substâncias presentes em muitos alimentos pré-cozinhados, são também utilizados como corantes, conservantes, adoçantes e têm uma aplicação muito diversificada na indústria alimentar como os compostos aromáticos presentes no vinho ou presentes de forma natural em tomate e especiarias como fenois ou ácido D-hidroxi-benzóico em citrinos¹⁰. A remissão resultante de dietas de eliminação é muito divergente nos doentes crónicos e é consensual que não deverão merecer qualquer contributo na patogenia destes doentes, tanto mais que após ter ocorrido a interrupção de sintomas a livre ingestão não condiciona qualquer tipo de lesões.

Relativamente aos medicamentos são aplicadas as mesmas considerações. Na história clínica a identificação da prescrição farmacológica em curso é obrigatória pelo que desde logo pode facilitar o estudo subsequente, sendo que as reacções a fármacos têm um conveniente enquadramento.

A etiopatogenia infecciosa, particularmente a vírus é extremamente importante nas formas agudas, mas mais questionável em doentes com longas evoluções⁷. A correlação da infestação por *Helicobacter pylori* e urticária crónica é muito questionável uma vez que a sua presença no homem é substancialmente superior às taxas de prevalência da doença cutânea. Estes aspectos merecerão um desenvolvimento e discussão mais aprofundado em capítulos subsequentes.

A auto-imunidade tiroideia está reconhecida num número apreciável de doentes crónicos¹⁰. Estes auto-anticorpos dirigidos a proteínas da tiróide estão presentes habitualmente em estadios eutiroideos, sustentando-se que a inflamação glandular conduzirá a activação e libertação citocínica que promove a auto-sensibilização mastocitária. Esta agressão autoimune, não perfeitamente esclarecida, será oportunamente desenvolvida, bem como os estadios de auto-imunidade anti-receptor de IgE reconhecidos em doentes com formas habitualmente mais graves de urticária crónica.

Parece evidente, pois, que o grupo de doentes com urticária crónica espontânea tem, comparativamente, aos doentes com clínica aguda uma etiologia claramente divergente. Uma vez mais se reforça a necessidade de uma história rigorosa para caracterização clínica com alguns exemplos que facilitam o racional diagnóstico, Tabela 5.

Tabela 5 Exemplos de racional clínico para diagnóstico

Facto Clínico	Racional para diagnóstico
Lesões iniciadas imediatamente ou até 60 minutos após ingestão alimentar, alteração na dieta, ingestão de alimentos processados	Alergia alimentar a alimentos, aditivos ou conservantes
História farmacológica: novas medicações ou suplementos ou alteração da dosagem. Considerar relevantes aspirina, AINEs e IECA. Investigar medicamentos naturais	Alergia a fármacos, medicamentos, conservantes ou corantes.
Exercício, exposição solar, ambientes frios ou quentes, pressão directa, vibração	Exposição a agentes físicos
Exposição ocupacional: látex, irritantes químicos, particularmente formaldeído	Alergia por mediação IgE ou considerar, urticária contacto, dermatite contacto ou dermatite irritativa
Fadiga, perda peso, antecedentes familiares de doença tiroideia	Hipotiroidismo ou doença de Hashimoto
Perda peso, fadiga, antecedentes familiares neoplásicos	Linfoma ou neoplasia
Viagem recente, exposição recente com doente com doença infecciosa	Parasitas, fungos, bactérias, infecção viral

A urticária física tem uma especificidade muito particular sendo desenvolvida em capítulo próprio. Embora possa ocorrer isoladamente o mais frequente é ocorrerem em simultâneo com formas crónicas espontâneas com simultaneidade de lesões com maior ou menor predomínio¹¹. Salienta-se que o dermatografismo é um sinal frequente em todas as formas de urticária, demonstrando a reactividade cutânea exuberante a estímulos inespecíficos como o rascar ou afagar a pele por breves instantes.

As formas particulares de urticária terão, também, um desenvolvimento próprio em capítulos subsequentes pela característica peculiares de raridade (aquagénica, exercício, hormonais, etc), pelo mecanismo muito preciso (contacto) ou pela singularidade fisiopatológica (colinérgica).

Nos sucessivos surtos de lesões resultantes da agressão cutânea não são despicientes os sinais indirectos da inflamação cutânea, traduzidos por *grattage* e desidratação. Estes efeitos poderão dificultar a interpretação clínica das lesões por aparecimento de áreas de desidrose em evoluções arrastadas ou alterações da pigmentação traduzindo artefactos dependentes da perda da integridade do extracto *corneum*. Em formas fortemente pruriginosas a coceira persistente pode conduzir a alterações morfológicas da textura, em deficiências estruturais da própria barreira cutânea.

Bibliografía

1. In. China and mysteries of efedra. Ancestors of Allergy. Ed. F Estelle R Simons. Global Medical Communication, Publishers, New York, USA. 1994; 34-7.
2. In. Food allergy and skin reactions. Ed. F Estelle R Simons. Global Medical Communication, Publishers, New York, USA. 1994; 100-3.
3. Black AK, Greaves MW. Urticaria and angioedema. In Allergy and allergic diseases. Ed. AB Kay. Blackwell Science Ltd. London. 1997:1586-607.
4. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14:214-20
5. Garde J, Hervás D, Marco N, Milan JM, Dolores Martos M. Calculating the prevalence of atopy in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37:129-34.
6. Charlesworth EN. The spectrum of urticaria. All that urticates may not be urticaria. In *Urticaria. Immunology and Allergy Clinics of North America*. E.N. Charlesworth Ed. 1995; 15:641-57.
7. Zuberbier T, Asero R, Bindslev Jensen, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
8. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:1-10.
9. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10:9-21.
10. Kaplan AP. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: A personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:713-7.
11. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:387-9.

Urticária aguda

Cristina Santa Marta



Urticária aguda

Cristina Santa Marta

I. Introdução

A urticária aguda é uma patologia comum, estimando-se que possa afectar até 25% da população num qualquer momento da sua vida¹⁻³. A urticária aguda será 10 a 100 vezes mais frequente do que as formas crónicas, podendo ocorrer num episódio isolado ou repetir-se ao longo da vida, em formas que poderemos classificar sintomaticamente em aguda recorrente ou episódica⁴.

Todos os profissionais de saúde que contactam com pacientes, quer adultos, quer da faixa etária pediátrica, são frequentemente confrontados com esta situação, perturbadora da qualidade de vida e gerando enorme ansiedade em quem está afectado por estas condições, potencialmente evoluindo de quadros agudos para formas crónicas, numa percentagem variável de 1 a 30% dos casos⁵.

A urticária pode ser classificada com base na etiologia subjacente ou pode ter uma classificação apenas clínica, em que a causa pode não estar identificada. No entanto o esclarecimento etiológico deve ser sempre tentado, até porque podem existir diversos factores que podem agravar a doença, mesmo não estando inicialmente na sua origem⁴⁻⁷.

A frequência com que a etiologia da urticária aguda é identificada ou suspeitada é muito variável, com uma abrangência que vai dos 40% a mais de 90% dos casos^{6,7}. As consideráveis diferenças encontradas, quer em termos da frequência, quer da própria identificação de factores específicos, depende imenso dos diferentes critérios de selecção das populações em estudo, não transmitindo habitualmente uma visão da população geral.

A apresentação da urticária aguda pode variar entre formas ligeiras, com menos de 10% da área corporal afectada, até formas graves em que mais de 50% da superfície corporal é atingida^{7,8}.

Na criança, a prevalência de urticária varia de acordo com a informação fornecida pelos pais e com a especialidade que a reporta, entre outros aspectos que dificultam o seu conhecimento epidemiológico⁹. Pode dizer-se que abaixo dos 16 anos, a urticária aparece isolada em cerca de 85% dos casos, associada a angioedema em 9% dos casos e os restantes correspondem a episódios de angioedema não associados a urticária^{8,9}.

Para se fazer o diagnóstico de urticária é preciso que estejam presentes, em conjunto, pápulas eritematosas, variáveis de 1mm a vários cm, pruriginosas, que branqueiam com a digito-pressão e que geralmente desaparecem, cada lesão, em menos de 24 horas, sem deixar lesão residual^{6,7}. Do ponto de vista clínico, tendo em conta a duração das lesões, a urticária classifica-se em espontânea aguda (duração inferior a seis semanas) e espontânea crónica (duração superior a seis semanas), com cerca de 50% dos casos a serem acompanhados de angioedema e cerca de 15% a manifestarem-se apenas por angioedema⁷.

Na urticária espontânea aguda, do ponto de vista patogénico, o mastócito é a célula efectora *major*⁶. A sua desgranulação, directa ou indirecta, causada por mecanismos imunológicos e não imunológicos, leva à libertação de vários mediadores (histamina, PGD₂, leucotrienos C e D, PAF,...), dos quais a histamina é o mediador mais referenciado. A acção desta condiciona o aparecimento da resposta inflamatória tripla, com vasodilatação (eritema), aumento da permeabilidade vascular (edema) e reflexo axonal (aumenta a extensão da reacção), para além do prurido provocado por estimulação das terminações nervosas. No angioedema, as alterações que se verificam são as mesmas mas atingem camadas mais profundas, derme profunda e hipoderme, ao contrário do que acontece na urticária em que apenas a derme superficial está envolvida; como estão atingidas as camadas mais profundas, com menor número de mastócitos e de terminações nervosas, as lesões têm pouco ou nenhum prurido associado. Não estando geralmente indicada a sua realização, na biópsia destas lesões podemos encontrar dilatação vascular, das pequenas vénulas e dos capilares situados na derme superficial com alargamento das papilas dérmicas, achatamento das cristas interpapilares e edema das fibras de colagénio, estando habitualmente ausente lesão da parede vascular^{4,6}.

2. Causas de urticária aguda

Independentemente dos autores e dos grupos etários considerados, as infecções, os alimentos, os fármacos e a inoculação de veneno de himenópteros ou de outros insectos, são as causas que com maior frequência desencadeiam quadros de urticária aguda. O exercício, dependente ou não da ingestão alimentar, pode também ser causa de apresentações agudas de urticária. O stress deverá igualmente ser valorizado em alguns destes quadros⁵⁻⁷.

2.1. Infecções

A participação de agentes infecciosos no desencadear de quadros de urticária é assunto discutido desde há muitas décadas, apesar de ser difícil a comprovação indiscutível do valor etiopatogénico, até porque não é possível provocar o doente com o patógeno suspeito¹⁰. Os mecanismos pelos quais provocam estes indiscutíveis e frequentes quadros de urticária aguda espontânea estão pouco esclarecidos, mas seguramente serão vários, dos imunológicos, incluindo por auto-imunidade, aos não imunológicos^{6,10}. É controverso se a atopia será factor de risco para a ocorrência de quadros de urticária de etiologia infecciosa, constatando-se que, com frequência, são descritos aumentos das concentrações de IgE total nestes doentes, os quais estarão relacionados com o processo infeccioso e não com fenómenos de atopia pré-existentes¹¹.

Vários agentes infecciosos virais, com atingimento predominante dos aparelhos respiratório e gastro-intestinal, podem cursar com um quadro de urticária aguda: vírus Epstein-Barr (Figura 1), adenovírus, vírus *influenzae*, vírus *sincicial* respiratório, vírus *coxsackie*, coronavírus, citomegalovírus, vírus *herpes*, parvovírus B19, enterovírus, rotavírus, hepatite A e B, justificando inclusive alguma sazonalidade no aparecimento de surtos¹⁰⁻¹².



Figura 1 Lesões de urticária com pápulas coalescentes, com grandes dimensões, em criança de 7 anos com infecção aguda a vírus Epstein-Barr.

Também infecções bacterianas (estreptocócicas, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*) e parasitárias (*Anisakis simplex*, *Plasmodium falciparum*, *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*) podem ter estas manifestações cutâneas¹³.

Num estudo nacional de caso-controlo, incluindo crianças com urticária aguda recorrente, Falcão et al, determinaram que a sensibilização a *Anisakis simplex* aumentava o risco para a ocorrência de urticária (OR=2,72, IC 95%, 0,99-7,47), independentemente da ocorrência de sensibilização a aeroalergénios ou a peixe¹⁴.

Por vezes sem identificação etiológica, infecções do anel de Waldeyer, odontológicas e do tracto urinário, têm sido igualmente relacionadas com quadros de urticária aguda. Infecções fúngicas não têm sido relacionadas com quadros de urticária aguda, sendo mesmo controverso o seu papel nas formas crónicas de doença¹⁰.

Na criança, estes agentes podem igualmente relacionar-se com o aparecimento de quadros isolados de angioedema, como será o caso dos vírus *herpes simplex*, *coxsackie A e B*, hepatite B, Epstein-Barr, de algumas bactérias afectando fundamentalmente o aparelho respiratório e o urinário, bem como parasitas como *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Toxocara canis* e *Filaria*^{9,10}.

Em casuísticas recentes, aponta-se para que cerca de 40 a 50% de todas as urticárias agudas tenham uma origem infecciosa (cerca de metade relacionadas com infecções virais do tracto respiratório), com esse valor a subir para os 60 a 80% na idade pediátrica e, neste grupo etário, com as infecções dos tractos respiratório e digestivo a assumirem a etiologia da quase totalidade dos casos^{10,11}. Numa revisão recente, Ricci et al, estudando 814 crianças observadas no serviço de urgência por urticária aguda, identificaram o carácter ligeiro da maioria das situações clínicas (98%), sendo que em apenas cerca de 10% a causa era alérgica¹⁵.

Na maioria destes quadros de urticária aguda, as queixas duram de 2 a 4 semanas, embora numa percentagem indeterminada, mas que na criança poderá atingir os 30%, possam manter-se mais do que 6 semanas, evoluindo assim para formas crónicas, sendo as causas infecciosas responsáveis por mais de 90% destes casos persistentes¹⁶.

Em termos clínicos, deve ser referido que estas lesões de urticária, relacionadas com agentes infecciosos, podem persistir por mais de 24 horas e, por vezes, acompanham-se de lesão residual, traduzindo a existência de um processo mínimo de vasculite associada a imunocomplexos constituídos com antígenos, predominantemente de origem viral¹⁰. Deve valorizar-se a existência de queixas sistémicas que poderão auxiliar na identificação etiológica, bem como, deve ser efectuada uma identificação temporal entre o aparecimento e a evolução das lesões, além de eventuais

intervenções terapêuticas. O exame objectivo deve ser geral, não devendo limitar-se apenas à identificação das lesões mucocutâneas.

É comum a identificação de padrões laboratoriais de infecção, com leucocitose, aumento da VS e PCR positiva, sendo possível determinar títulos específicos de anticorpos para diversos agentes virais e bacterianos¹⁰.

Não sendo geralmente efectuada biopsia cutânea nas formas agudas, em termos histopatológicos, evidencia-se um edema perivascular na derme superficial com infiltração peri-vascular de células mononucleares e dilatação vascular. Pode existir uma infiltração significativa por neutrófilos e/ou eosinófilos.

Nestas formas de urticária aguda, para além do tratamento sintomático com anti-histamínicos não sedativos, poderá ser indicado o tratamento específico com agentes anti-infecciosos dirigidos contra o agente etiopatogénico^{5,10}.

2.2. Alimentos

Os alimentos são dos factores etiológicos mais referidos em apresentações clínicas de urticária aguda, podendo assumir várias apresentações clínicas, Figura 2. São uma causa excepcional de urticária crónica¹⁷.



Figura 2 Urticária aguda, em doente sexo masculino, 33 anos, induzida 40 minutos após a ingestão de pêssego

A clínica pode surgir na sequência de contacto directo do alimento com a pele, constituindo uma forma de urticária de contacto, sendo referido prurido, eritema e por vezes edema na zona de contacto com o alimento⁵. Estas manifestações estão relacionadas com a existência de alergénios lipofílicos nos alimentos, geralmente termolábeis, os quais conseguem atravessar a barreira cutânea, sendo a reacção transitória, com duração inferior a 24 horas. Por exemplo, o leite, o peixe e o marisco, alguns frutos e vegetais, podem conduzir a este quadro, podendo mesmo levar ao aparecimento de urticárias generalizadas e de manifestações de anafilaxia de extrema gravidade.

Nestas apresentações existe habitualmente um mecanismo mediado por IgE, embora também possam existir, com menor frequência, quadros de eczema de contacto, nomeadamente a alergénios proteicos, sem essa mediação, podendo estes fazer diagnóstico diferencial com as apresentações de urticária.

A síndrome de alergia oral pode ser considerada uma forma particular de urticária de contacto provocada por alimentos, caracterizada por prurido e edema da mucosa oral, língua, lábios e orofaringe, com resolução rápida dos sintomas, sendo rara a ocorrência de agudizações generalizadas¹⁷. Surge principalmente nos doentes com alergia a pólenes, após a ingestão de certos frutos ou vegetais, por um mecanismo de reactividade cruzada mediada por IgE. Esta síndrome afecta desde crianças, particularmente após a idade escolar, adolescentes e adultos. A ingestão dos alimentos cozinhados pode obviar a ocorrência dos sintomas.

As lesões de urticária podem também surgir na sequência de ingestão do(s) alimento(s)^{5,17}. Cerca de 5 a 10% das crianças com menos de três anos têm doença alérgica induzida por alimentos, sendo as manifestações muco-cutâneas, de urticária e/ou angioedema, das apresentações clínicas mais frequentes, as quais podem incluir manifestações de choque anafiláctico.

O leite, o ovo, o peixe, o amendoim, o trigo e a soja são os alimentos mais frequentemente envolvidos na criança, com o marisco, os frutos secos, os frutos frescos e os vegetais, como agentes a afectarem maioritariamente os adultos, sendo predominante o mecanismo imunológico mediado por IgE; a prevalência relativa dos alergénios *major* varia significativamente com os hábitos alimentares de cada região ou país.

Clinicamente são, em regra, quadros clínicos de fácil identificação etiopatogénica, surgindo as lesões entre 30 a 60 minutos após a ingestão do alimento em causa; a evicção do respectivo alimento deverá levar à sua resolução num período de 24 horas, mesmo sem intervenção terapêutica para além dos fármacos utilizados no alívio sintomático inicial.

É importante realçar que a IgE específica para alimentos (testada *in vivo* ou doseada *in vitro*) tem um baixo valor predictivo positivo. Por este motivo, a realização de testes cutâneos por *prick* ou os doseamentos de IgE sérica específica no contexto de alergia alimentar devem apenas ser pedidos quando há uma forte suspeita clínica; os alérgenos alimentares testados devem ser criteriosamente seleccionados em função da respectiva história; um resultado positivo não permite afirmar o diagnóstico mas orienta a selecção de alimentos para posterior prova de provocação⁵⁻⁷.

De referir que o morango, o chocolate, os citrinos, o tomate, a carne de porco, os peixes e os mariscos, entre outros alimentos, podem provocar lesões cutâneas que surgem, habitualmente, seis a 24 horas após a ingestão e podem permanecer dias a semanas, contrastando com as reacções mediadas por IgE. Podem relacionar-se com quadros de urticária aguda, nomeadamente podendo ainda apresentar-se na forma de “urticária papular” / prurigo estrófulo (apesar de estes, se relacionarem maioritariamente com picadas de mosquitos), sendo provocadas por um mecanismo não mediado por IgE, existindo libertação directa de histamina pelos mastócitos. Nestes casos, e como se compreende, os testes cutâneos por *prick* e o doseamento sérico de IgE específicas não têm qualquer interesse. A situação não se reveste de qualquer gravidade nem necessita de outras investigações etiológicas, resolvendo com a terapêutica habitual das urticárias agudas, associada à aplicação de corticosteróides por via tópica em casos seleccionados.

Os aditivos (sulfitos, aspartame, parabenos, tartrazina, nitratos, nitritos, benzoato,...)¹⁸, são um grupo heterogéneo constituído por milhares de substâncias, usados quer na indústria alimentar (químicos e naturais) quer na medicamentosa (neste caso apenas químicos), como antimicrobianos, corantes, conservantes ou intensificadores de sabor, podendo induzir quadros de urticária aguda, geralmente com outras queixas locais e/ou sistémicas, embora sejam mais frequentemente incriminados como factores de agravamento de urticárias crónicas. A realização de provas de provocação, em ocultação simples ou dupla, controladas com placebo, podem ser muitos úteis no esclarecimento destes desafiantes quadros clínicos, apesar de tudo provavelmente sobre-estimados.

Como exemplo das manifestações relacionadas com a ingestão de aditivos, citamos o complexo de sintomas associado ao glutamato monossódico¹⁹.

No final dos anos 60 foi descrito um conjunto de sintomas, nomeadamente parestesias, que surgiam até 30 minutos após “refeição chinesa”, com duração aproximada de duas horas e que regrediam espontaneamente. Esta síndrome foi atribuída ao consumo de glutamato monossódico (GMS), sal de uso universal, considerado no grupo de aditivos frequentemente utilizados pela indústria alimen-

tar relacionados com reacções de intolerância, nomeadamente com quadros de urticária aguda.

O GMS é o sal de sódio do aminoácido glutamato, constituinte *major* de proteínas animais e vegetais. Alimentos usados pelas suas propriedades de sabor, como cogumelos e tomate, têm elevados níveis de glutamato. O GMS é universalmente utilizado na indústria alimentar como intensificador de sabor, classificado na União Europeia como aditivo alimentar E621. Na dieta europeia é sobretudo adicionado a carne e peixe congelados, sopas enlatadas e temperos para saladas, tendencialmente mais consumidos em refeições pré-preparadas. A sua ingestão média diária nos países industrializados estima-se entre 0,3 e 1,0g, sendo efectivamente mais elevada nos países asiáticos.

Tal como acontece com vários outros aditivos, são várias as hipóteses para os mecanismos etiopatogénicos propostos para explicar o "complexo de sintomas associados ao GMS", apesar de nenhum ter sido provado até ao momento¹⁹:

1. Os sintomas são semelhantes aos observados após a administração de acetilcolina, e podem resultar da conversão do glutamato em acetilcolina pela via do ciclo do ácido tricarbóxico.
2. Os sintomas são resultado de irritação esofágica, dependente essencialmente da concentração de GMS e em menor parte da dose.
3. O quadro clínico é resultado de um aumento da concentração plasmática de sódio.
4. O complexo de sintomas é uma manifestação de deficiência de vitamina B6, visto que pode ser prevenido mediante a suplementação com esta vitamina.
5. Os níveis de histamina observados em algumas refeições aproximam-se dos valores apontados como tóxicos, consequência da descarboxilação de histidina, que ocorre durante o processo de fermentação utilizado para preparar ingredientes como o molho de soja.

O "complexo de sintomas associados ao GMS" poderá ainda ser consequência de contaminação microbiológica, da ingestão de álcool ou de outros aditivos, que poderão desencadear uma reacção idiossincrática.

O GMS é actualmente reconhecido pela *Food and Drug Administration* (FDA) como seguro para a população. Estudos toxicológicos no animal demonstraram que a dose letal é de 15 a 18g/kg, sendo neurotóxico em doses elevadas. A FDA considerou que a referência ao GMS nos rótulos dos produtos alimentares, associando-os a reacções adversas, seria suficiente para garantir a saúde pública;

posteriormente, optou pela não referência do GMS na rotulagem, reafirmando a ausência de evidência científica estabelecendo que este aditivo cause reacções adversas graves, sendo a dose máxima considerada segura de 6g/Kg. Recomenda-se como critério de diagnóstico definitivo a realização de três PPO em ocultação e contra placebo, procurando sintomas reprodutíveis com a ingestão de GMS¹⁹, Tabela I.

Tabela 1 Lista de vinte sintomas e sinais descritos na literatura como associados à síndrome de complexo de sintomas associado a GMS

Astenia	Desconforto abdominal
Parestesias	Náusea / vômitos
Sensação de queimadura	Urticária / angioedema
Tensão muscular	Eczema
Fasciculações	Eritema
Tremor	Dispneia / pieira
Cefaleia	Palpitações
Epífora	Dor opressiva torácica
Hipersudorese	Tonturas
Mal-estar geral	Síncope

Finalmente, apesar de poder ser uma situação independente da ingestão alimentar, referimos a anafilaxia induzida pelo exercício²⁰, uma situação que ocorre mais frequentemente em doentes atópicos, podendo associar-se à urticária induzida pelo frio e fazendo diagnóstico diferencial com a urticária colinérgica; tal como nesta última, observa-se libertação de mediadores mastocitários após a realização de exercício, ocorrendo mais frequentemente em adultos jovens e aparecendo as queixas até 30 minutos após o esforço, embora na anafilaxia induzida pelo exercício predomine um quadro de urticária com lesões de dimensão superior (10 a 15mm) e angioedema, em que a evolução para queixas anafiláticas é muito frequente²¹.

A primeira descrição de anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) data de 1979, altura em que Maulitz publicou o caso de uma atleta de corrida de fundo com reacções anafiláticas recorrentes sempre que a prática desportiva coincidia com a ingestão prévia de crustáceos²². A síndrome de AIE clássica caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma reacção sistémica grave, desencadeada pelo exercício físico, que ocorre habitualmente durante os primeiros 30 minutos após o início da actividade física²⁰. Tipicamente é precedida de sintomas prodrómicos – sensação de calor, prurido cutâneo

e eritema – com rápida evolução para anafilaxia se o exercício é continuado, com queixas cutâneas, respiratórias, gastrintestinais e/ou cardiovasculares, ocorrendo edema laríngeo em metade e colapso cardiovascular em cerca de um terço dos doentes. A AIE pode ser desencadeada pela prática de qualquer tipo de actividade desportiva, associando-se com maior frequência a exercícios aeróbicos prolongados como a corrida, o futebol e a dança.

A anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA) constitui um subtipo de AIE em que a reacção anafiláctica ocorre durante o exercício apenas quando precedido pela ingestão de um ou mais alimentos. Desde o primeiro caso reportado, numerosos alimentos têm sido incriminados, destacando-se os cereais (sendo o trigo o alimento mais frequentemente associado), os frutos secos, os crustáceos, os vegetais (ex. tomate), os frutos frescos (ex. maçã, pêsego), o leite de vaca e o ovo²⁰. Na maioria dos casos de AIEDA os episódios são desencadeados pelo exercício após ingestão prévia de alimentos específicos. Alguns doentes têm anafilaxia quando praticam exercício após ingestão de qualquer tipo de alimento. A quantidade de alimento pode ter influência no aparecimento dos sintomas, existindo casos em que é necessária a ingestão simultânea de alimentos diferentes para induzir a reacção anafiláctica²³.

A fisiopatologia da AIE permanece por esclarecer. Um dos mecanismos propostos considera que o exercício induz, em indivíduos susceptíveis, uma diminuição do limiar para a desgranulação mastocitária conduzindo à libertação de mediadores da anafilaxia, à disfunção do sistema nervoso autónomo e à desgranulação mastocitária associada à diminuição do pH induzida pelo exercício são outros mecanismos sugeridos²⁰.

A AIEDA associa-se à existência de hipersensibilidade mediada por IgE contra alergénios alimentares que apenas se manifesta quando ocorre a prática de actividade física. Entre os mecanismos que poderão estar em jogo tem sido sugerido o aumento da permeabilidade intestinal induzido pelo exercício, com consequente incremento da absorção de péptidos com maior peso molecular e alergenicidade²⁴. Em estudos envolvendo a ω -gliadina verificou-se que este péptido era detectado no soro de doentes com AIE dependente de trigo após prova de provocação conjunta (ingestão de trigo seguida da prática de exercício), mas não era identificada com provocação isolada com alimento ou com exercício^{25,26}. Este mecanismo concorrerá, também, para a génese de episódios de anafilaxia desencadeados pela ingestão concomitante do alergénio alimentar e ácido acetilsalicílico em doentes com AIE dependente de alimento sem história de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs)²⁵.

A prova de provocação para diagnóstico da anafilaxia induzida pelo exercício é feita em corrida livre (30 minutos), embora um teste negativo não exclua o diagnóstico, pois a realização do mesmo poderá não contemplar todas as variáveis que podem contribuir para a ocorrência da clínica, nomeadamente a ingestão alimentar prévia ao exercício.

Para além dos tipos dependentes de alimentos, têm sido igualmente referidas formas familiares de AIE^{20,21}.

A terapêutica desta situação pode implicar a evicção do exercício ou da ingestão de alimentos suspeitos, até 4 a 6 horas antes da realização de esforço físico, devendo estar acessível um dispositivo para auto-administração de adrenalina. A profilaxia com anti-histamínicos não sedativos pode ser considerada. Apesar de se tratar duma situação grave, não estão descritos casos fatais, existindo tendência para a estabilização do quadro clínico ou sua melhoria com o passar dos anos.

Se o diagnóstico das formas de urticária aguda relacionadas com alimentos ou aditivos alimentares, incluem a realização de exames *in vivo* e *in vitro* para esclarecimento etiopatogénico, bem como dietas de exclusão e/ou provas de provocação, o tratamento baseia-se no controlo sintomático das manifestações agudas, que pode incluir a prescrição de dispositivos para auto-administração de adrenalina e no recurso a anti-histamínicos e corticóides sistémicos, bem como na evicção dos alérgenos responsáveis pelas manifestações clínicas.

O recurso a protocolos de indução de tolerância alimentar constitui uma promissora abordagem em várias situações de alergia alimentar, inclusivé com apresentações muito graves.

2.3. Fármacos

As reacções adversas a medicamentos são situações frequentes, sendo as manifestações muco-cutâneas, de longe, as mais frequentes, com uma abrangência clínica que vai do prurido isolado à necrose epidérmica, podendo ocorrer quadros alérgicos de urticária numa percentagem reduzida destas reacções, atingindo com maior incidência o sexo feminino, os idosos e os doentes sujeitos a terapêuticas múltiplas, parecendo existir uma tendência familiar para um risco acrescido de alergia a antibióticos, tal como verificamos na nossa prática clínica^{28,29}.

Potencialmente, qualquer fármaco pode desencadear um quadro de urticária e/ou de angioedema, embora os antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e os AINEs, nomeadamente

os derivados pirazolínicos, assumam um papel etiopatogénico primordial, da criança ao adulto, seguidos por outros antibióticos, anti-hipertensores, estatinas, diuréticos, produtos de contraste, relaxantes musculares, ansiolíticos, produtos derivados do sangue ou expansores do plasma⁵⁻⁷, ou mesmo os corticosteróides sistémicos³⁰.

Não existindo dados epidemiológicos seguros, estima-se que as reacções alérgicas à penicilina possam ocorrer entre menos de 1 até 10% de todas as administrações²⁹.

A reacção surge habitualmente nos primeiros dez dias após início da administração do medicamento, podendo ser imediata, se surge na primeira hora após administração, até acelerada se ocorre até ao 3º dia.

As apresentações de urticária e de angioedema relacionadas com os fármacos e os seus metabolitos, podem ter subjacentes mecanismos imunológicos com ou sem mediação por IgE, bem como mecanismos não imunológicos, nomeadamente de ordem farmacológica, por estimulação directa dos mastócitos e dos basófilos como ocorre com os opiáceos; por activação directa do complemento, como se passa com os produtos de contraste radiológico; por toxicidade ou baixa tolerância como ocorre frequentemente com os anestésicos locais; por interferência com o metabolismo do ácido araquidónico, como pode ocorrer nos quadros de urticária relacionados com AINEs e, finalmente, por desequilíbrio no metabolismo das cininas, tal como se verifica nas reacções de angioedema relacionadas com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), que podem ocorrer em até 0,5% dos doentes sujeitos a tratamento com estes fármacos^{29,31}.

Acresce a complexidade dos mecanismos envolvidos, pelo facto do fármaco poder constituir um antigénio completo (ex. insulina), ou funcionar apenas como um hapteno (ex. penicilina), neste caso necessitando da ligação a macromoléculas para se tornar imunogénico.

As reacções adversas a fármacos, imunologicamente mediadas, têm uma incidência baixa (menos de 10%). Apesar disso, a incidência de *rash* cutâneo coincidente com o uso de fármacos, nomeadamente antibióticos, é uma situação comum. Nestes casos, o antibiótico administrado é muitas vezes incorrectamente responsabilizado, visto que na maioria das situações os sintomas são causados pela infecção subjacente, podendo ainda estar relacionado com outros fármacos administrados concomitantemente como os AINEs e/ou os analgésicos.

O diagnóstico baseia-se então numa história clínica detalhada, avaliando as circunstâncias da reacção e os eventuais factores envolvidos, que poderão não ser necessariamente de causa medicamentosa. A história poderá ser suportada pela realização de testes

cutâneos e de avaliações laboratoriais, para além da realização de provas de provocação, método de referência no diagnóstico²⁹.

Os testes cutâneos poderão ter um interesse particular quando ocorrem reacções imediatas e o mecanismo imunológico é provável, sendo realizados idealmente 3 a 6 semanas após a reacção, tal como acontece com os antibióticos beta-lactâmicos, a insulina, os AINEs pirazolínicos e os miorelaxantes. Podem ainda ser efectuados doseamentos de IgE específica, no entanto com muito menor sensibilidade, tornando-se habitualmente negativos alguns meses após a reacção, incluindo quando a mesma foi mediada por IgE. Outros estudos podem ser indicados, tal como aqueles que identificam a activação e desgranulação das células imunológicas, com a consequente libertação de mediadores, necessitando de complexos recursos técnicos e tendo uma muito limitada sensibilidade e especificidade no estudo dos quadros de urticária aguda induzidos por fármacos^{5,6,29}.

Quando as reacções são tardias, os testes cutâneos assumem uma ainda menor importância, sendo as provas de provocação o auxiliar de diagnóstico mais relevante^{5,6,29}.

As provas de provocação, ponderadas as indicações e as contra-indicações absolutas e relativas, consistindo na re-exposição controlada, progressiva, ao(s) fármaco(s) suspeitos, devem ser obrigatoriamente efectuadas em ambiente hospitalar na dependência de especialistas com experiência nestes procedimentos, sempre na disponibilidade de recursos de reanimação. Estas provas podem ainda ser usadas para pesquisar a tolerância a fármacos alternativos, tal como se verifica com frequência nos casos de hipersensibilidade a antibióticos ou a AINEs²⁹.

O tratamento dos quadros de urticária aguda a fármacos, passa pela suspensão do(s) fármaco(s) suspeitos e pela administração de tratamento sintomático, sendo de imediato ponderado o aconselhamento da evicção de fármacos com potencial de reactividade cruzada²⁷.

Como referido poderá ser indicado o estudo de alternativas terapêuticas ou mesmo a realização de protocolos de indução de tolerância ou de dessensibilização, sempre em ambiente hospitalar, sendo preferencial a via oral, sendo mais frequentemente realizados com o ácido acetilsalicílico, o alopurinol e os beta-lactâmicos²⁹.

Se a indução de tolerância não está indicada e a administração do fármaco é essencial, tal como ocorre com os contrastes radiológicos, pode estar indicada a pré-medicação com corticóides sistémicos e anti-histamínicos, podendo minimizar a ocorrência de urticária, mas não prevenindo manifestações sistémicas graves, nomeadamente de anafilaxia²⁹.

2.4. Veneno de himenópteros (vespa e abelha) e outros insectos

A picada ou mordedura de vários agentes biológicos pode induzir uma reacção de urticária aguda que, embora na maioria das vezes seja local, pode estar associada a sintomas sistémicos (de urticária generalizada a anafilaxia) em até 5% dos casos³².

Embora as reacções locais sejam as manifestações mais frequentes, não devemos ignorar nem subestimar as reacções sistémicas, não só pela sua gravidade como pelo risco de recidiva no momento da ocorrência de uma nova picada; o risco de mortalidade é elevado. Após a resolução da fase aguda, o doente deverá ser de imediato referenciado a uma consulta de Imunoalergologia onde, após identificação do agente envolvido (caso a reacção sistémica se confirme e, na ausência de contra-indicações), lhe será proposta terapêutica com imunoterapia específica, a qual, na maioria dos casos, diminui quase totalmente o risco de reacção sistémica em picadas subsequentes. Estes doentes devem, ainda, ficar de imediato portadores de um dispositivo para auto-administração de adrenalina³².

2.5. Stress

Episódios de urticária aguda espontânea podem surgir relacionados com circunstâncias causadoras de *stress*, seja de ordem pessoal, profissional, escolar, financeira, entre outras, podendo diminuir muito a qualidade de vida e a auto-estima dos doentes⁵.

Podem ser a única causa da urticária aguda, ou podem exacerbar formas de urticária pré-existentes, nomeadamente formas crónicas³³.

3. Urticária, alterações hormonais e gravidez

A urticária aguda, tal como a crónica, com ou sem angioedema, manifestando-se durante a gestação, justifica a referenciação para consulta especializada, sendo este o único estado fisiológico em que algumas doentes referem pela primeira vez queixas de urticária, a qual tende a recorrer em gestações subsequentes¹.

Ocasionalmente, as mulheres podem referir flutuações sintomáticas de urticária relacionadas com os ciclos menstruais, sendo esta situação conhecida como urticária autoimune pela progesterona, ocorrendo 7 a 10 dias antes da menstruação⁵. Estas queixas geralmente melhoram durante a gravidez, mas neste período pode existir uma situação distinta designada como erupção polimórfica da gravidez ou "pápulas e placas urticariformes da gravidez", sendo estas muito pruriginosas, começando mais frequentemente

no 3º trimestre e nas primeiras gestações, podendo necessitar de tratamento sintomático e desaparecendo logo após o parto, não existindo qualquer efeito adverso no recém-nascido^{34,35}. Com o incremento dos tratamentos de fertilização, tem aumentado igualmente o número de referências a estes quadros de urticária de etiologia hormonal⁵.

Tal como em outras situações, a abordagem passa pela eventual identificação e afastamento de factores etiológicos, sendo o tratamento sintomático baseado na prescrição de emolientes e de anti-histamínicos, preferencialmente não sedativos (ex. loratadina, cetirizina, levocetirizina – categoria B da FDA; desloratadina, fexofenadina – categoria C da FDA), frequentemente por períodos prolongados e em doses que podem ser aumentadas. Em casos excepcionais poderá recorrer-se à associação de corticóides orais (ex. prednisolona, 0,5 a 1mg/Kg/dia – categoria C da FDA), em ciclos muito curtos, de 3 a 5 dias³⁵.

Situações particulares, apesar da sua raridade, constituem as agudizações de angioedema hereditário, que apesar de melhorarem na maioria dos casos durante a gestação, podem efectivamente manifestar-se numa reduzida percentagem, obrigando sempre a um acompanhamento especializado permitindo prevenir e controlar complicações potencialmente muito graves³⁵.

4. Diagnóstico

Como foi salientado, a parte essencial da investigação dos casos de urticária aguda consiste na colheita da história clínica, com um questionário estruturado e sistemático avaliando as várias etiologias e circunstâncias de cada caso clínico, dos desencadeantes, à gravidade, das lesões de urticária e/ou de angioedema a outros sintomas acompanhantes, nomeadamente sistémicos⁵⁻⁷.

O exame objectivo pode permitir caracterizar as lesões típicas da urticária espontânea ou do angioedema mas, pode também sugerir a existência de fenómenos de vasculite, quando na presença de lesões residuais.

Nas urticárias agudas é mais fácil, relativamente às situações crónicas, estabelecer uma relação causa-efeito, sendo o agente etiológico muitas vezes identificado e, podendo estes quadros ocorrer até durante a realização de testes epicutâneos³⁶. Deste modo, a necessidade de extensas investigações laboratoriais raramente se justifica e os meios complementares de diagnóstico, anteriormente discutidos, são seleccionados pela elevada suspeita da etiologia.

5. Tratamento

A conduta terapêutica perante um quadro de urticária aguda passa, em primeiro lugar, pela identificação e evicção do agente causador, sempre que possível^{4-7, 27}. Este é, indiscutivelmente, o passo mais importante.

Em relação ao controlo sintomático, os anti-histamínicos são os fármacos de eleição no tratamento farmacológico desta situação, Tabela 2²⁷. São vários os anti-histamínicos disponíveis, desde a hidroxizina, aos fármacos com muito menor potencial sedativos, como a cetirizina, a loratadina, a mizolastina, a fexofenadina, a ebastina, a levocetirizina, a desloratadina e a rupatadina. O tratamento deve durar, em média, 5 a 10 dias, aumentando-se semanalmente a dose no caso de insucesso total ou parcial, podendo atingir a quadruplicação da dose em 2 semanas. Poderá igualmente associar-se diferentes fármacos anti-histamínicos não sedativos, devendo reservar-se a toma de anti-histamínicos sedativos, quando indicados, para o período nocturno^{6,27}.

Tabela 2 Tratamento das urticárias aguda (Adaptado de Zuberbier et al.²⁷).

Diagnóstico	Intervenção inicial	Qualidade da evidência	Força da recomendação para o seu uso	Intervenções alternativas se falta de resposta	Qualidade da evidência	Força da recomendação para o seu uso
Urticária aguda espontânea	AH-H ₁ NS	Baixa	Forte	Prednisolona, 2X20mg/dia, durante 4 dias	Baixa	Fraca
				Prednisolona, 50mg/dia, 3 dias	Mto baixa	
				AH-H ₂ , dose única, 5 dias	Mto baixa	

Legenda: AH-H₁ NS = anti-histamínicos não sedativos; AH-H₂ = anti-histamínicos H₂.

Justifica-se a utilização de corticosteróide sistémico nos casos mais graves, com lesões exuberantes e generalizadas, particularmente quando associados a angioedema ou em reacções anafilácticas, neste caso em associação com a terapêutica de primeira linha (adrenalina) e, visando prevenir a fase tardia da reacção. Devem ser utilizados por períodos muito curtos de 3 a 4 dias e sempre associados a anti-histamínicos H₁ em doses elevadas^{6,9,27}.

Existem poucos estudos que suportam a indicação dos fármacos inibidores dos receptores H₂ da histamina no tratamento da urticária aguda, podendo permitir reduzir a duração dos episódios^{37,38}. A qualidade da evidência que suporta a sua utilização, por períodos de 5 dias, é no entanto muito baixa, pelo que a força da recomendação é fraca²⁷.

Os emolientes / hidratantes e a evicção de alimentos ricos em histamina (marisco, peixe, morango, cacau, tomate, enlatados, charcutaria, queijos fermentados, entre outros) também podem estar indicados durante a fase aguda, não se justificando no entanto a evicção destes alimentos por períodos prolongados como prevenção de episódios futuros⁶.

Deve ainda ser valorizado o efeito de tratamentos concomitantes em curso na fase aguda da doença, mesmo que não tenham estado na origem do quadro de urticária, citando nomeadamente os AINEs e os iECA⁶.

6. Conclusão

A urticária aguda é uma doença frequente, maioritariamente auto-limitada, na qual deve ser tentado o diagnóstico etiológico, o qual é possível de obter, ou pelo menos presumir, numa considerável percentagem de casos, devendo os sintomas ser tratados sintomaticamente, em primeira linha, com anti-histamínicos não sedativos.

Gostaríamos de reforçar que o papel dos alimentos na etiologia da urticária aguda tem um peso muito menor do que aquele que lhe é geralmente atribuído, e isto acontece em detrimento de outras causas que permanecem aparentemente quase desconhecidas pela generalidade dos profissionais de saúde, como será o caso dos agentes infecciosos.

Para além deste facto, a relação causa-efeito com a ingestão alimentar, quando existe, é geralmente evidente e identificável. Se não for este o caso, não se justifica investigar exaustivamente o papel de alérgenos alimentares como causa do episódio de urticária, bem como não devem ser instituídas dietas restritivas. Na maioria dos casos e, coincidindo com a nossa prática clínica, a etiologia é viral, e os episódios de urticária aguda não representam qualquer risco futuro de associação a doenças atópicas.

Da mesma maneira, deve ser muito criteriosa a responsabilização de causas farmacológicas como factor etiopatogénico dos quadros de urticária aguda, devendo estes doentes ser adequadamente estudados em consultas de Imunoalergologia, obviando diagnósticos errados com importantes consequências médicas, incluindo o aumento de custos relacionados com propostas terapêuticas alternativas que não estarão indicadas.

Está por demonstrar a eficácia dos protocolos de actuação terapêutica, recorrendo a doses elevadas de anti-histamínicos não sedativos.

Bibliografia

1. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81:588-97.
2. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138:635-8.
3. Gaig P, Olona M, Munoz-Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14:214-20.
4. Maurer M, Grabbe J. Urticaria: Its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105:458-66.
5. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunology* 2008; 153:151-61.
6. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In *Allergy. Principles and Practice* 7ª edição. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons ER. Elsevier Inc 2008; cap.61:1063-82.
7. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
8. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Dermat Venereol* 1996; 76: 295-7.
9. Leaute-Labreze C, Mortureux P, Taïeb A. Urticaria. In: Harper J, Orange A, Prose N, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell Ltd, 2006:587-99.
10. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clinical Immunology* 2009; 5:10 (doi:10.1186/1710-1492-5-10).
11. Ribeiro L. Urticária aguda: infecções. In: Pereira C, editor. *Urticária – Imunopatologia, clínica e terapêutica*. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal, 2001:113-6.
12. Huang SW, Borum PR. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. *Clin Pediatr* 1998; 37:601-8.
13. Wu CC, Kuo HC, Yu HR. Association of acute urticaria with *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:134-9.
14. Falcão H, Lunet N, Neves E, et al. Anisakis simplex as a risk factor for relapsing acute urticaria: a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62:634-7.
15. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 (in press).
16. Sackesen C, Sekerel BE, Ohran F, et al. The etiology and different forms of urticaria in childhood. *Ped Dermatol* 2004; 21:102-8.
17. Cernadas JR. Urticária aguda: alimentos e aditivos. In: Pereira C, editor. *Urticária – Imunopatologia, clínica e terapêutica*. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal, 2001:75-85.
18. Vally H, Misso NL, MAdan V. Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1643-51.

19. Pité H, Martins P, Prates S, et al. Reacção ao glutamato monossódico – Avaliação por prova de provocação em ocultação simples. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17:359-67.
20. Paiva M, Gaspar A, Morais-Almeida M, et al. Frequência da anafilaxia induzida pelo exercício numa consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17:435-8.
21. Morais-Almeida M. Urticária crónica: física. In: Pereira C, editor. *Urticária – Imunopatologia, clínica e terapêutica*. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal, 2001:193-207.
22. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:433-4.
23. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, et al. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIAn): a case report of FEIAn with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1100-5.
24. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1386-92.
25. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:461-6.
26. Kozai H, Yano H, Matsuda T, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in mice is caused by gliadin and glutenin treatments. *Immunol Lett* 2006; 102:83-90.
27. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
28. Attaway N, Jasin H, Sullivan T. Familial drug allergy 1991; 87:227-32.
29. Faria E. Urticária aguda: fármacos. In: Pereira C, editor. *Urticária – Imunopatologia, clínica e terapêutica*. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal, 2001:87-101.
30. Sousa N, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Systemic corticosteroid hypersensitivity in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010 (in press).
31. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:123-7.
32. Santa Marta C. Urticária aguda: agentes biológicos. In: Pereira C, editor. *Urticária – Imunopatologia, clínica e terapêutica*. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal, 2001:103-12.
33. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
34. Ahmadi S, Powell FC. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol* 2005; 46:53-8.
35. Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Alergia e gravidez. In: Graça L, editor. *Medicina Materno-Fetal*. 4ª ed. Lisboa: Lidel, 2010 (in press).
36. Lopes A, Branco-Ferreira M. Urticária generalizada após testes epicutâneos. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17:379-80.

37. Watson N, Weiss E. Famotidine in the treatment of acute urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:186-9.
38. Lin R, Curry A, Pesola G, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 2000; 36:462-8.

Urticária crónica

Recorrente 95

Celso Pereira

Formas Particulares

Autoimune 127

Beatriz Tavares

Associação a doença sistémica 149

Graça Loureiro

Urticária crónica recorrente

Celso Pereira

A prevalência da urticária crónica, tal como se descreveu anteriormente, não está bem definida, mas parece evidente que não tem correlação com o *status* atópico. Manifesta claro predomínio pelo sexo feminino e, habitualmente, é mais frequente na 4^a e 5^a década de vida. A duração dos surtos de lesão é muito dispar, mas aceita-se um período médio de doença entre 3 e 5 anos, apesar de alguns doentes poderem persistir com evoluções de vários decénios¹.

A urticária crónica recorrente é, no âmbito da classificação clínica actual, um diagnóstico de exclusão tal como já defendido por CT Stafford em 1990². Nestes doentes a persistência dos sintomas por semanas a vários anos, apesar de todos os esforços na caracterização da história clínica, exame físico e procedimentos laboratoriais não permite a demonstração de um agente causal bem definido, nem um agente ou condição desencadeante específica. A sintomatologia evolutiva com pelo menos 6 semanas de duração tem características muito heterogéneas. Significa que as lesões podem ser diárias e de extrema gravidade, como podem ocorrer por surtos de agudização, com um perfil errante, sem periodicidade definida quer no âmbito do número e aspecto morfológico das lesões quer no âmbito da gravidade^{3,4}.

A designação de urticária crónica idiopática foi muito aplicada no passado como sinónimo de um manifesto desconhecimento do mecanismo. Esta terminologia foi também abandonada em muitas outras entidades nosológicas, porque de facto foram sendo reportados os eventos fisiopatológicos subjacentes, apesar de não ser, claramente, identificado um agente etiológico capaz de traduzir-se numa especificidade de tratamento electivo⁵. No entanto, há que reconhecer que apesar da evidência dos múltiplos distúrbios que estão presentes nestes doentes, persiste uma enorme heterogenia entre distintos doentes que partilham este diagnóstico.

Na abordagem clínica de um doente com urticária crónica a presunção da presença de uma doença primária subjacente deve ser prioritária, antes do diagnóstico de exclusão de urticária recorrente. Nestes doentes, com surtos de lesões com as características apresentadas em capítulo anterior, não se identificam agentes etiológicos, nem mecanismos fisiopatológicos bem característicos. Naturalmente, muitos doentes com evoluções crónicas têm um enquadramento específico como as formas autoimunes por anticorpos anti-receptor IgE, as associadas a patologia autoimune primária, formas dependentes de patologia sistémica de que é exemplo diferentes tipos de infecção, as dependentes de contacto ou formas raras e muito específicas que terão um desenvolvimento próprio.

I. Abordagem diagnóstica

As lesões clínicas, descritas anteriormente, caracterizam-se por eritema papular pruriginoso, recorrente, sem lesão residual, com prova de digito-pressão positiva, com duração interindividual inferior a 24 horas e com morfologias muito distintas (Figura 1)¹.

Na abordagem clínica não são reconhecidos factores externos ou outras situações condicionantes das lesões e, aparentemente, não existe doença clínica ou sub-clínica ou antecedentes pessoais ou familiares favorecedores. No entanto é evidente, com frequência, um distúrbio emocional subjacente condicionado pela própria doença cutânea ou pré-existente e potencialmente determinante no início das lesões. Este perfil com claras repercussões na qualidade de vida, no aspecto de emocional e nas relações sociais, profissionais ou ambas terá, também, um enquadramento subsequente.

A associação a angioedema (Figura 2) é frequente nestes doentes, quando em simultâneo se observa envolvimento das estruturas mais profundas da derme ou do tecido celular sub-cutâneo^{1,4}. Também, a associação a algum ou alguns tipos de formas físicas é muito comum, embora esta não possa ser preponderante no âmbito clínico (Figura 3).

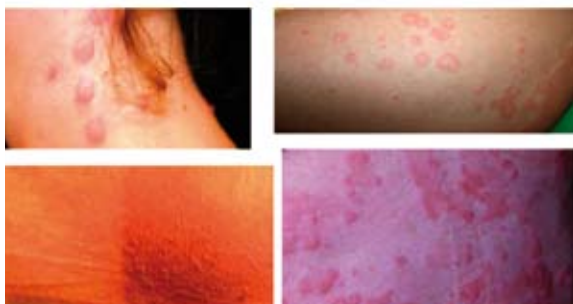


Figura 1 Lesões de urticária com formas e dimensões muito distintas.



Figura 2 Angioedema da face em doente com urticária crónica recorrente.



Figura 3 Dermografismo numa doente com urticária crónica recorrente.

Após uma correcta caracterização clínica das lesões, com quantificação efectiva em scores de sintomas é requerida uma história e exame físico exaustivo e pormenorizado e já anteriormente explanado. Tratando-se de um diagnóstico de exclusão deverão ser negados os reconhecidos agentes etiopatogénicos indutores de urticária. Na verdade, lesões dependentes de alimentos têm subjacentes mecanismos enquadrados na alergia ou hipersensibilidade alimentar, perfeitamente definidos. Neste contexto, não poderá este condicionante constituir a etiologia de um doente com o diagnóstico de urticária crónica recorrente, mas antes uma alergia alimentar com sintomatologia de urticária exclusiva.

No entanto para se garantir o diagnóstico é requerido um conjunto vasto de procedimentos laboratoriais e avaliações clínicas sucessivas que avaliam paulatinamente esse doente ao mesmo tempo que procede a ajustes no plano terapêutico. Esta avaliação deverá manter os mesmos critérios de rigor colmatando eventuais lacunas na primeira observação. A topografia, dimensões, distribuição, periodicidade das lesões e todos os factores condicionantes deverão ser repetidamente equacionados, à semelhança do exame físico da pele e mucosas, observação ORL, pesquisa de adenomegalias, auscultação cardiopulmonar, palpação abdominal e exame articular. Os sinais ou sintomas compatíveis com processo infeccioso concomitante, nomeadamente rinosinusite, infecção cutânea fúngica ou outra, artrite, infecções genitourinárias ou digestivas são outras das áreas que deverão merecer continuada atenção.

A programação da observação clínica deverá decorrer com a instituição de um plano de procedimentos de diagnóstico progressivo para exclusão de diagnóstico, Tabela 1^{1,4,6}.

Tabela 1 Abordagem laboratorial diagnóstica**Exames de avaliação estado geral**

Hemograma com fórmula leucocitária
Bioquímica sanguínea
Proteinograma electroforético
Velocidade de sedimentação globular
Parasitológico de fezes
Sumária de urinas

Estudo alergológico

Testes cutâneos de alergia ao maior leque possível de alergénios
Doseamento de IgE específicas para alergénios seleccionados
Provas de provocação alergénica, se justificadas pela história clínica

Anticorpos funcionais

Teste intradérmico com soro e/ou plasma autólogo
Teste basofílico de libertação histamina

Estudo tiroideu

Doseamentos hormonais
Anticorpos anti-tiroideus

Procedimentos subsequentes face a suspeição clínica**Serologias**

Vírus: HBV, HBC, EBV, CMV, HSV-1 e 2, ...
Bactérias: *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, ...

Testes físicos

Dietas de evicção

Biópsia cutânea

Marcadores reumáticos

Factor reumatóide, fracções complemento
ANA

Estudo imagiológico

Seios perinasais, tórax, ...

Crioglobulinas

Doseamentos hormonais

Avaliação ginecológico com colposcopia

Avaliação psicológica e/ou psiquiátrica

Na avaliação geral a contagem de glóbulos é de particular importância na determinação de eosinofilia que pode indiciar infestação parasitária ou reacção induzida por fármacos. Na sumária de urina a presença de hematúria ou proteinúria poderá sustentar envolvimento renal, com compromisso vasculítico. Embora pouco precisa, a elevação de velocidade de sedimentação globular pode traduzir uma infecção crónica, vasculite ou paraproteinémia, com repercussões também no proteinograma. O exame parasitológico de fezes pode ser relevante para demonstrar a presença de ovos e parasitas, mesmo na ausência de sintomatologia característica ou sem história de estadias em locais de maior risco.

As reacções alérgicas a alimentos constituem um dos motivos mais frequentes de suspeição que condicionam a referenciação destes doentes à Consulta. No entanto, como se salientou, a estarem presentes são ocasionais, mas apesar disso deverão ser excluídos com estudos apropriados. Este procedimento é importante porque permite, esclarecer o doente que não existe uma causa alérgica e facilita a *compliance* ao tratamento anti-histamínico. Uma determinação elevada de IgE total no soro destes doentes é comum, mas sem correlação objectiva com atopia.

A positividade do teste intradérmico com soro autólogo é fortemente indicativo da presença de anticorpos circulantes anti-receptor de alta afinidade para IgE em mastócitos⁵. No entanto é importante reconhecer que a sensibilidade é de 70% e a especificidade de 80% comparativamente ao teste *in vitro* de libertação de histamina por basófilos.

O estudo tiroideu é importante por permitir a demonstração de anticorpos específicos, habitualmente em doentes eutiroideos que deverão merecer um enquadramento terapêutico muito específico.

Após uma primeira abordagem laboratorial que permite excluir a maioria dos mecanismos etiopatogénicos se existir suspeição clínica haverá necessidade de um conjunto mais específico de procedimentos. A biópsia cutânea permite excluir o compromisso vascular não só em distúrbios que podem mimetizar a urticária (Síndrome Wells, vasculite urticariana linfocitária normocomplementémica) como agressões mais severas da microvasculatura dérmica, corroborados com doseamentos das fracções de complemento.

Da mesma forma serologias para documentar potenciais infecções sub-clínicas são fundamentais, nomeadamente na mulher com infecção herpética do tipo II praticamente assintomática e, apenas, observada por colposcopia. Sinusite, amigdalite crónica e outros distúrbios infecciosos podem permitir um diagnóstico etiológico mesmo em doentes com formas clínicas de longa evolução.

2. Fisiopatologia

Em cerca de 40-45% dos doentes com formas crónicas de urticária é observado um mecanismo autoimune por auto-anticorpo anti-receptor de alta afinidade para a IgE. Noutros é demonstrado a presença de auto-anticorpo de tiroideia ou associada a distúrbio sistémico subclínica. Estas entidades têm um mecanismo fisiopatológico muito específico, pelo que serão objecto de desenvolvimento posterior. Nos restantes com persistência clínica e sem desencadeantes ou condicionantes reconhecidos o mecanismo fisiopatológico resulta do envolvimento da histamina por libertação mastocitária descontrolada, dependente de estímulos díspares na dependência de um conjunto diversificado de células presentes no ambiente dérmico como células residentes ou migradas por mecanismos intrínsecos ao próprio processo inflamatório.

Naturalmente, nestes doentes não existe um perfil linear consentâneo com um mecanismo preciso, pelo que os surtos de agudização são resultado, de certa forma, da falência de mecanismos homeostáticos de retrocontrolo.

Os mastócitos são células residentes dos tecidos, com origem na célula pluripotencial da medula óssea caracterizada pelo marcador $cKIT^+CD34^+$. Os precursores circulam por via sanguínea e linfática para os tecidos onde sofrem maturação por interferência do ligando de $cKIT$ (SCF , *stem cell factor*) produzido por células conjuntivas residentes nos tecidos⁷. No processo de maturação e subsistência celular é fundamental um ambiente citocínico favorável, incluindo IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IFN- γ . Contrariamente aos mastócitos presentes nas mucosas do pulmão e intestino, amígdalas e adenóides, os mastócitos cutâneos são triptase e chimase positivos e têm capacidade de activação para a substância P, VIP, somatostatina e composto 48/80.

Para além da activação dependente da agregação de $Fc\epsilon R1$, a presença de receptores de complemento para C3a e C5a ($CD88$), receptores para IgG do tipo $FC\gamma R1$ ou receptores para NGF (*nerve growth factor*) são outros mecanismos indutores de desgranulação. A exocitose dos grânulos resulta na libertação de histamina, síntese de eicosanóides e expressão génica para citocinas⁸. A histamina, proteases serínicas (triptase, chimase), carboxipeptidase, catepsina G e proteoglicanos (heparina e sulfato de condroitina tipo E) são os principais constituintes granulares. O factor de necrose tumoral do tipo alfa ($TNF-\alpha$) é um mediador, simultaneamente pré-formado e de libertação posterior por síntese renovada, com relevância na activação endotelial e expressão de moléculas de adesão. Outras citocinas produzidas são libertadas por activação mastocitária dependente da doença e da intensidade do estímulo.

Estão identificadas: a IL-4, associada a diferenciação de células Th2 e síntese de IgE; IL-3, factor de crescimento e estimulação de colónias de granulócitos e monócitos (GM-CSF); IL-5, críticos para diferenciação e viabilidade de eosinófilos; e IL-6, IL-8 e IL-16 para a diferenciação e tráfico de neutrófilos⁹. A produção de quimiocinas do tipo proteína inflamatória do macrófago (MIP-1), RANTES, CCL1 e CCL3 está também documentada^{7,9}.

Outros mediadores neo-formados são a PGD2 e leucotrienos (LTC4, LTD4, e LTE4) resultantes do metabolismo de lípidos membranares com importante actividade na vasodilatação e contractura da célula muscular lisa do brônquio⁹.


Após desgranulação mastocitária ocorre libertação de mediadores pré-formados e sintetizados de novo, num período de tempo muito reduzido. Esta fase imediata é responsável pelos sintomas típicos dependentes destes mediadores. Na fase subsequente, resposta tardia, os mecanismos fisiopatológicos com envolvimento de outros mediadores e outras células são responsáveis pela progressão da sintomatologia clínica e/ou agravamento dos sintomas.

Os receptores do tipo 1 (HR1) são os que determinam os sintomas clínicos precoces bem conhecidos na clínica⁷. Têm uma expressão celular muito diversificada incluindo células endoteliais, DCs, linfócitos T e B, neutrófilos, eosinófilos e monócitos, bem como em células musculares lisas das vias aéreas e vasos sanguíneos, células nervosas, hepatócitos e condrócitos. O aumento da expressão de ICAM-1, VCAM-1 e selectina P na célula endotelial está bem documentado. Os receptores do tipo 2 (HR2) são, basicamente, expressos pelas mesmas células que os HR1, mas têm um efeito biológico de antagonismo do quimiotactismo sobre eosinófilos e neutrófilos. Um efeito importante da histamina resulta da interacção com células nervosas com transmissão histaminérgica, por receptores pré-sinapse do tipo 3 (HR3)¹⁰. Estes receptores intervêm, assim, na inflamação neurogénica com potenciais efeitos céleres e sistémicos. Por outro lado, mais recentemente foram identificados outros receptores, tipo 4 (HR4), com elevada expressão na medula óssea e percussores medulares na periferia, bem como em células maduras que incluem eosinófilos, neutrófilos, DCs, linfócitos T, basófilos e os próprios mastócitos^{4,7,11}.

A histamina está presente abundantemente no líquido intersticial, em estudos realizados por *blisters* cutâneos e está comprovada a indução de reacções de eritema pápula¹. Não sendo o único mediador biológico capaz desse efeito a sua participação está bem confirmada. Para além do mastócito, célula residente da pele o basófilo é outra célula com produção desta amina e muitos estudos têm sustentado uma alteração funcional na libertação de histamina ou mesmo no tráfico celular destas células em doentes com urticária¹².

Os basófilos são granulócitos que partilham muitas semelhanças funcionais com os mastócitos, incluindo a expressão de FCεRI, as granulações metacromáticas (dois tipos: BB-1 e 2d7) e a libertação de histamina¹³. Têm origem na célula pluripotencial da medula óssea CD34⁺ passando posteriormente à corrente sanguínea onde se diferencia por efeito da IL-3. Para além do receptor de superfície para IL-3, estão patentes outros receptores citocínicos (IL-5R, GM-CSFR), receptores de quimiocinas (CCR2, CCR3), receptores para fracções de complemento (CD11b, CD11c, CD35, CD88), receptores para prostaglandinas (CRTH2) e receptores para imunoglobulinas (FcεRI, FcγRII).

Os mecanismos de activação por mediação IgE, ou outros, são muito semelhantes aos do mastócito. Para além da histamina libertam IL-4 e IL-13^{13,14}. Porém, a desgranulação não se acompanha de PGD2 ou IL-5, e o LTC4 parece ser o único leucotrieno produzido. Outros constituintes dos grânulos são: sulfato de condroitina, proteína básica major (MBP), proteína cristalizada de Charcot-Leyden e triptase, em quantidades muito reduzidas comparativamente às dos mastócitos¹⁵. A expressão de IL-4 e de ligando para CD40 (CD40L) permite induzir a célula B na produção de IgE, bem como promover a diferenciação de células com perfil Th2 pela produção muito expressiva de IL-4¹³.

A basopenia tem sido relacionada com gravidade clínica, eventualmente por recrutamento desde a circulação ao infiltrado cutâneo, tal como é observado na resposta tardia celular¹⁶. A presença concomitante de factores circulantes histamino-libertadores poderá justificar a desgranulação persistente quer de mastócitos quer de basófilos, uma vez que condiciona marginação celular. Porém, alguns estudos demonstram a expressão aumentada de CD63, CD69 e CD203c em doentes com urticária crónica, sem mecanismo de auto-dade reconhecido¹⁷.

Se bem que a contribuição do basófilo na urticária crónica não está perfeitamente definida, contudo parece constituir um biomarcador da actividade funcional em grupos distintos de doentes com fenótipos e apresentações clínicas distintas, particularmente na desgranulação e no teor de histamina¹⁸.

A desgranulação mastocitária é, assim determinante no despoletar do processo inflamatório. A presença aumentada destas células em doentes com urticária crónica tem sido demonstrada em muitos estudos, embora outros autores não tenham observado um incremento tão relevante⁵. Até ao presente, não foram demonstrados mecanismos específicos e inequívocos para a desgranulação celular pelo que isso se traduz na insipiência do infiltrado.

Os estudos histológicos têm observado uma população perivascular em torno de pequenas vénulas de plexos superficiais e/ou profundos com predomínio de linfócitos T, CD4⁺, monócitos e com absoluta ausência de linfócitos B (Figura 4)^{3,19}. Na fase precoce da lesão de urticária são observados neutrófilos e eosinófilos activados, mas em valores muitíssimo mais reduzidos após a 12^a hora de lesão²⁰⁻²². A proteína básica *major* (MBP) é identificada no infiltrado em cerca de 60% dos doentes, mesmo em histologias onde não são visualizados eosinófilos²². Também imunohistoquímica de histologias cutâneas com anticorpos BBI tem permitido identificar de forma electiva basófilos tecidulares, com características muito semelhantes às reacções alérgicas celulares tardias²³.

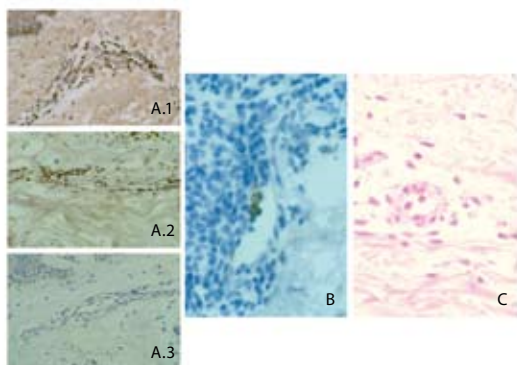


Figura 4 Histologia de biópsia cutânea na urticária crónica recorrente.

Imunohistoquímica em fragmento de biópsia com técnica de avidina-biotina-HRP, com anticorpo monoclonal (DAKOR), ampliação x200; marcação anti-CD3⁺ (A.1), anti-CD45⁺RO⁺ (A.2.) e anti-CD20⁺ (A.3.)

B. Presença ocasional de granulócitos eosinófilos intraluminiais (CD15⁺), x400

C. Neutrófilos intraluminiais; hematoxilina-eosina, x200



A activação de células endoteliais da derme é uma consequência da libertação próxima de um conjunto diversificado de mediadores com enorme actividade biológica, determinando expressão de moléculas de adesão como selectina E e ICAM-1. A libertação de citocinas e monocinas como IL-4, IL-1 e TNF- β , bem como por factores vasoactivos como histamina e leucotrienos de mastócitos constituem os mais relevantes factores de estímulo endotelial que vem a iniciar o processo de agressão vascular²⁴. Os teores de IL-4 são particularmente importantes e parecem estar aumentados no soro de doentes com urticária²⁵. Estes resultados são consistentes com a presença de activação linfocitária no infiltrado e com a contribuição destes no processo fisiopatológico.

A população de mononucleares é preponderantemente de linhagem T, com características de activação Th0, com expressão quer do tipo Th1 quer do tipo Th2^{5,26}. De facto, estudos visando determinar o perfil citocínico em doentes com urticária demonstraram incrementos na expressão de IL-4, IL-5 e INF- γ em células estimuladas com ionomicina comparativamente a controlos. Este perfil ocorre quer em células CD4 quer em linfócitos CD8, não existindo diferenças na relação IL-4/INF- γ .

A maioria dos linfócitos presentes no infiltrado cutâneo está activada (IL-2R⁺, HLA-DR⁺ e expressão do receptor de transferrina) e são, maioritariamente, células com fenótipo de memória, expressando CD45RO⁺ tal como observamos anteriormente^{3,27}. Para além disso, os linfócitos presentes no infiltrado de biopsia de lesão estão fortemente activados, com expressão do factor nuclear NF- κ B²⁸.

Este perfil é claramente distinto do observado numa forma muito peculiar de urticária (vasculite urticariana linfocitária normocomplementémica) indistinguível no plano clínico com as demais formas crónicas, mas com presença aumentada de linfócitos *naive*, CD45⁺RA⁺³.

Em trabalhos anteriormente realizados pudemos observar que muitos mononucleares presentes no infiltrado de doentes com urticária crónica não apresentavam marcação CD3, pelo que admitimos o contributo de outras linhagens, nomeadamente células NK e linfócitos $\gamma\delta$ ^{3,29,30}, Figura 4. De facto, é sabido que linfócitos $\gamma\delta$ e células NK-1, quando activados, sintetizam IL-4, um potente indutor da expressão de VCAM-1 que regula o tráfico de células com fenótipo de memória, CD45RO⁺, predominantes, também, na pele destes doentes.

Os linfócitos CLA (associados ao antigénio cutâneo), sem expressão periférica, são células residentes da pele sofrendo migração selectiva por adesão ao CD62e (selectina) expresso no endoteliócito. Parece ser a IL-16 quem regula esse *homing* e, para além disso, condiciona a expressão de receptores para a IL-2 (CD25) e para o HLA-DR, marcadores de activação com plena demonstração³¹.

Como se descreveu em capítulo anterior, cerca de 80-90% dos linfócitos presentes no órgão imune cutâneo, expressam o ligando específico CLA (antigénio cutâneo de linfócitos) reconhecendo moléculas de adesão na célula endotelial (selectina E e P), bem como a migração na dependência de VCAM-1 e quimiocinas produzidas na derme (CCL17 e CCL27)³².

Em trabalho recente o nosso grupo procurou estudar o compromisso, eventual, dos linfócitos Th17 na urticária. É sabido que estas células se diferenciam sob efeito de IL-23, mas também por IL-21,

sendo reconhecido um efeito inflamatório potente em inúmeras patologias³³. Foram estudados 17 doentes com urticária crónica (8 com autoimunidade anti-IgE e 9 doentes sem agente etiológico ou mecanismo etiopatogénico reconhecido) em paralelo a um grupo controlo composto por 13 indivíduos saudáveis (Tabela 2). Procedeu-se a estudo da frequência de células Th17 e Tc17 circulantes por citometria de fluxo e a avaliação funcional pela produção de TNF- α , IFN- γ ou IL-2 (quantidade de citocina produzida por célula) após activação com PMA e ionomicina, na presença de brefeldina A, durante 4 horas.

Tabela 2 Características da amostra de doentes com urticária crónica (autoimune e recorrente)

	Autoimune	Recorrente
n	8	9
Feminino / Masculino	8 / 0	4 / 5
Média idade \pm SD, anos	47.88 \pm 9.70	45.22 \pm 9.27
Duração media urticária \pm SD, anso	9.38 \pm 8.37	7.00 \pm 7.65

Na Tabela 3 apresentam-se os resultados globais do estudo. A expressão de células IL-17⁺ em células circulantes é muito reduzida em todos os grupos. Relativamente às células CD4⁺ não parecem existir diferenças relevantes; o valor médio é mais elevado em linfócitos CD8⁺.

Tabela 3 Frequência (em percentagem) de expressão celular em diferentes células nos diferentes grupos: urticária crónica autoimune, urticária crónica recorrente e controlo saudável.

	U Autoimune	U Recorrente	Controlo
CD4 ⁺ IL-17 ⁺	1.55	1.43	1.62
CD8 ⁺ IL-17 ⁺	0.79	0.75	0.29
CD4 ⁺ IL-17 ⁺ IL-2 ⁺	61.04	60.48	58.11
CD8 ⁺ IL-17 ⁺ IL-2 ⁺	54.03	33.38	61.16
CD4 ⁺ IL-17 ⁺ TNF- α ⁺	63.92	63.65	90.68
CD8 ⁺ IL-17 ⁺ TNF- α ⁺	55.52	41.57	79.62
CD4 ⁺ IL-17 ⁺ IFN- γ ⁺	12.48	9.52	18.04
CD8 ⁺ IL-17 ⁺ IFN- γ ⁺	25.23	21.99	38.63

No entanto, nestas células CD8⁺IL-17⁺a produção de TNF- α , IFN- γ ou IL-2 por células é significativamente menor ($p < 0,05$) comparativamente a indivíduos saudáveis e, também menor face a formas de urticária com autoimunidade. Em linfócitos CD4⁺IL-17⁺ a produção de IL-2 por célula parece ser superior face a indivíduos saudáveis. Apesar da dimensão da amostra estes resultados sugerem um potencial envolvimento de células CD8⁺IL-17⁺ na fisiopatologia da urticária, embora a produção de citocinas por célula esteja reduzida. Admitimos que em situações de agressão crónica o maior número de células circulantes possam infiltrar a derme superior com potenciação do processo inflamatório pelas suas peculiares características biológicas. Um dado relevante nesta amostra resulta de que a produção citocínica está aumentada nas formas autoimunes, comparativamente a doentes com formas crónicas recorrentes, podendo justificar, por isso, a maior severidade clínica.

A funcionalidade da células dendrítica (DC) da derme depende da localização, grau de maturação e microambiente citocínico local. As células imaturas expressam elevados níveis de receptores para imunoglobulinas e têm enorme capacidade de endocitose e captura eficiente de alergénio. Porém, em estadios de diferenciação e maturação a expressão de moléculas MHC-II é elevada, tal como a expressão da molécula de coestimulação CD80/86 e a própria produção biológica. Estas características originam uma potente capacidade intrínseca de apresentação antigénica e de modulação imune³⁴. Na pele as DC estão, maioritariamente, em estadio de imaturidade relativa habilitando-as a uma cooperação com linfócitos e mastócitos sob efeito de citocinas e quimiocinas histamino libertadoras como IL-1, CSF, MIP-1 α , MCP e RANTES³⁵.

Alguns trabalhos têm demonstrado uma activação da cascata extrínseca da coagulação em doentes com urticária, com elevação plasmática de Factor VIIa, fragmentos de protrombina por conversão desta em trombina, e dímeros D por degradação fibrinolítica da fibrina. Estes marcadores serão resultado de libertação directa de "tissue factors" desde a pele³⁶. Esta libertação, directamente dependente da activação da célula endotelial, condiciona a cascata extrínseca da coagulação e posteriormente fibrinólise. A trombina, uma protease serínica, tem capacidade intrínseca de indução de edema e aumento da permeabilidade vascular, activação mastocitária e posterior desgranulação, por efeito preferencial de C5a. Na actualidade este mecanismo está inequivocamente demonstrado na urticária crónica, mas não existe confirmação inequívoca se representa um distúrbio primário ou é o resultado da amplificação do processo inflamatório³⁷. No entanto, aparentemente, não está definida a relação com formas autoimunes, nomeadamente quanto ao efeito sob Ac anti-IgE ou anti-Fc ϵ RI.

As fibras C presentes na pele são responsáveis por inflamação neurogénica não só por activação intrínseca, mas também dependente da inflamação cutânea subjacente, Figura 5. A substância P, libertada por fibras desmielinizadas do tipo C, para além de capacidade inata histaminérgica é determinante no prurido³⁸. A localização destas estruturas nervosas junto a mastócitos e plexos venosos supradérmicos corrobora a contribuição clássica dos neuromediadores no mecanismo patogénico, apesar de um estudo recente não ter observado qualquer tipo de intervenção³⁹. No entanto, as diferentes condições de stress quer induzindo surtos quer dependentes deles, com claras repercussões da qualidade de vida nestes doente não poderão ser um factor displicente. A deidroepiandrosterona S, uma hormona que se reduz em condições de stress e com implicações na inibição funcional citocínica em linfócitos está, também, reduzida na urticária¹⁸.

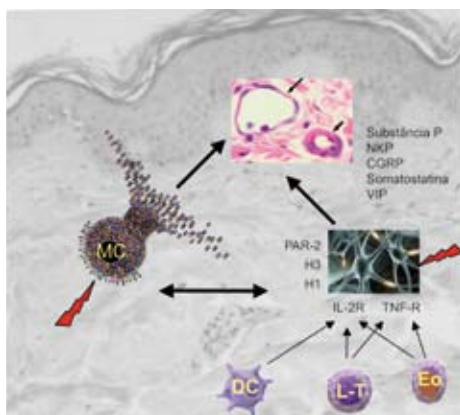


Figura 5 Agressão inflamatória neuro-vascular indutora de urticária.

Desgranulação mastocitária com libertação de histamina, citocinas, quimiocinas, leucotrienos e proteases. A agressão vascular é potenciada por inflamação neurogénica por receptores de proteases (PAR-2), receptor histamina tipo 3 (H3) e tipo 1 (H1) nas fibras não mielinizadas. Esta activação pode ser amplificada por efeitos de libertação de IL-2 por células dendríticas activadas (DC), linfócitos T (L-T) e eosinófilos cutâneos ocasionais (Eo). A libertação de TNF- α por estes últimos representa um estímulo adicional de activação da célula nervosa. A libertação de neuromediadores pela célula desmielinizada tem um efeito directo na célula endotelial e efeito desgranulador em mastócitos cutâneos.

Se a maior frequência de expressão de fenótipos HLA-DR4 têm sido relacionados com formas de urticária crónica autoimune, nas formas crónicas recorrentes têm sido observados outros fenótipos, nomeadamente HLA-D8q⁴⁰.

Numa amostra reduzida de 15 doentes observados na nossa consulta com o diagnóstico de urticária crónica recorrente comparativamente a um grupo de 174 indivíduos saudáveis observamos uma maior frequência genotípica no locus A para A*26 e A*68, em contraponto com A*01 (NS) que apresentou uma menor frequência em relação ao grupo controlo 41. Quanto à classe II, os alelos DRB1*04, DRB1*07 e DRB1*15 foram mais frequentes, face ao grupo controlo, mas sem significado estatístico. Relativamente ao polimorfismo da região promotora de citocinas observamos maior frequência para IL10-592CC, IL10-819CC, TNF α -308GG, IL1 α -xxxCC, TGF β +869CT, TGF β +915CG, IL-2-166TT e GT. Em sentido oposto, comparativamente à população em geral a frequência foi inferior para IFN γ +874TT, TGF β +915GG, IL2-166-GG. Nesta pequena série parecem existir na urticária recorrente perfis haplotípicos e de polimorfismo de promotores de citocinas compatíveis com ambivalência de resposta Th1 e Th2 já documentada em estudos histológicos cutâneos em lesões activas.

Como se depreende os intervenientes implicados no mecanismo patogénico na urticária crónica recorrente são muito diversificados, Figura 6. Procurou-se, neste capítulo, não abordar os mecanismos específicos a formas crónicas muito particulares, autoimunes e associadas a doenças sistémicas, as formas físicas e tipos muito particulares e com menor expressão clínica que serão posteriormente desenvolvidos.

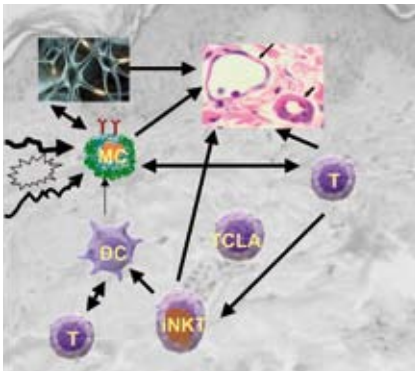


Figura 6 Mecanismo fisiopatológico na urticária. A desgranulação mastocitária (MC) intervém na célula endotelial da derme superior e condiciona activação e libertação de neuromediadores de terminações sensoriais dérmicas que amplificam a inflamação. Linfócitos T (T) participam na activação endotelial, exercem efeitos sob linfócitos NKT invariáveis (NKTi) que amplificam a activação endotelial, transdução e expressão de moléculas de adesão vascular. A célula dendrítica (DC) presente na derme condicionam a activação mastocitária e a actividade funcional de células T.

O contributo de mastócitos, ainda que nuclear, está longe de ser exclusivo e deverá ser enquadrado como o vector final do processo de desgranulação de mediadores biológicos. Apesar da histamina ser o mediador chave, o leucotrieno LTC₄ libertado por mastócitos tem uma potência muitíssimo superior na indução de pápula e vasodilatação²⁸. A activação multifactorial da célula endotelial determina expressão de moléculas de adesão que favorecem o tráfico desde a circulação para o interstício dérmico amplificando o processo inflamatório. O infiltrado, embora reduzido, tem uma enorme capacidade de interregulação no processo imunoinflamatório em que parecem falir todos os mecanismos de retrocontrolo biológico.

3. Abordagem terapêutica

Tratando-se de uma patologia crónica, com inegáveis implicações na qualidade de vida, condicionadora de stress e clara instabilidade emocional em muitos doentes o plano terapêutico deverá ser abrangente e atender a estes quesitos. Com efeito, não é possível um tratamento electivo e, por isso mesmo, curativo num padrão clínico que pode vir a evoluir desde muitas semanas e anos.

A observação destes doentes em consulta especializada ocorre por norma, após um tempo relativamente longo de doença e de abordagens farmacológicas pouco consistentes e adequadas. Estas intervenções são, com frequência, factores determinantes da própria evolução clínica, modificando um perfil clínico inicialmente de grande benignidade em expressões clínicas de grande gravidade.

É exemplo paradigmático a utilização pontual e isolada de corticoterapia sistémica em *bolus*, repetidamente administrados sem qualquer plano farmacológico complementar. O efeito farmacológico muito favorável vem a descrever um posterior efeito *rebound* que não é identificado como tal e resulta em sucessivas administrações com intervalos cada vez mais curtos.

Este grupo de doentes não apresentam na história nem nos procedimentos laboratoriais de diagnóstico um indutor específico pelo que o tratamento é, estritamente, sintomático. Para o efeito, é importante abordar este doente com peculiar frontalidade, salientando que se trata de uma doença crónica, pese embora toda a carga que esta designação acarreta. Este pressuposto é, determinante, para permitir uma adesão terapêutica. Em primeiro lugar desmistificando a própria doença, negando a presunção de alergia que está fortemente interiorizada no seu subconsciente. Em segundo lugar, não menos importante, deve ser informado da estrita necessidade de cumprimento da medicação, uma vez que este doente é renitente em entender que para que seja garantida uma

relativa estabilização clínica é requerida farmacoterapia diária. Ambos os pressupostos são basilares na primeira abordagem clínica e deverá ser renovada nas sucessivas observações. É importante, no entanto, garantir que apesar não ser possível identificar a etiologia do distúrbio o clínico tem conhecimento científico da complexidade dos mecanismos presentes, e que existem estratégias com potências crescentes que podem garantir eficácia clínica. Significa que teremos que obter uma relação de confiança médico-doente para otimizar toda uma estratégia que por vezes não é linear e que pode implicar graves limitações na qualidade de vida.

Embora se trate de uma doença crónica a remissão ocorre de forma espontânea ao fim de um tempo de maior ou menor duração. Para isso será fundamental um estrito cumprimento do tratamento, muito para além da estabilização ter sido alcançada. No entanto, não é possível, em absoluto, estabelecer esse limite, porque se criariam expectativas infundadas.

O enquadramento e a percepção que o médico tem da forma como esse doente tem convivido com a doença, e a potencial instabilidade que ela a própria lhe confere, deverá merecer balizado com apoio psicológico ou em situações mais extremas psiquiátricas.

Na planificação terapêutica destes doentes deverá atender-se a medidas de carácter geral e à prescrição medicamentosa que deverá ser a mínima necessária ao adequado controlo. Significa, pois, um escalonamento paulatino no arsenal farmacológico atendendo aos secundarismos e à relação eficácia/risco. Uma monitorização clínica constante é fundamental, permitindo aferir a necessidade de alteração do plano terapêutico, relativamente aos scores de gravidade.

3.1. Medidas gerais

As reacções de hipersensibilidade a fármacos, alimentos ou aditivos estão excepcionalmente envolvidos na etiopatogenia da urticária e por maioria de razão no diagnóstico de urticária recorrente. No entanto pelas potenciais implicações em mecanismos favorecedores a restrição de ácido salicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, opiáceos e beta-bloqueantes constitui uma abordagem que poderá facilitar o controlo terapêutico¹.

Da mesma forma, dietas restritivas que foram clássicas durante muitos anos não estão indicadas e podem determinar deficiências nutricionais^{1,28}. No entanto, embora se deva assegurar que não há de todo qualquer implicação etiológica o doente numa fase inicial deverá reduzir a ingestão de alimentos ricos em aminas biogénicas ou salicilatos que se apresentam na Tabela 4. A dieta diversificada deverá privilegiar alimentos frescos, com pouca manipulação industrial.

Tabela 4 Alimentos com teores elevados de aminas biogénicas e salicilatos

Peixe e crustáceos
Produtos de charcutaria
Frutos: banana, morango, kiwi, damasco, ameixa, uva
Frutos tropicais
Frutos secos
Especiarias
Infusões: café e chá
Aromatizantes como cacau, baunilha, malte, cola
Tomate fresco, pepino cogumelos
Queijos fermentados
Enlatados
Edulcorantes, corantes, conservantes e activadores de aroma
Gaseificados
Álcool

Os estímulos físicos, muitas vezes associados, deverão ser minimizados como se descreve em capítulo próprio. Apesar do cerne do tratamento ser farmacológico cuidados acrescidos com a pele são fundamentais numa patologia com agressões repetidas. Assim, na higiene diária deve ser preconizado a utilização de água a uma temperatura moderada/baixa, agentes com base lavante sem sabão, com efeito não dessecante respeitando a barreira córnea na maioria das vezes desidratada. A pele destes doentes apresenta, quase sempre, diferentes estadios de desidratação como resultado da inflamação crónica como será oportunamente desenvolvido. Nos surtos agudos, loções refrescantes anti-pruriginosas com mentol cânfora ou calamina podem ser úteis pelo efeito calmante⁴².

3.2. Terapêutica farmacológica

A gravidade clínica e o perfil específico de cada doente com o diagnóstico de urticária crónica recorrente são muito variáveis pelo que o plano de tratamento deverá ser personalizado e, sempre, com um plano escrito para a medicação de fundo e agudizações. A histamina sendo um mediador biológico com uma mediação nuclear, embora não exclusiva, no processo fisiopatológico constitui, na actualidade, o fulcro de intervenção farmacológica.

3.2.1. Medicação de primeira linha. Antihistamínicos H1

Os anti-histamínicos constituem o tratamento *gold standard* em todas as formas de urticária. Não só promovem o alívio de sintomas por antagonismo dos receptores H1 como o uso continuado permite a indução de um efeito tolerogénico sobre mastócitos, limitando a desgranulação continuada de mediadores⁴³.

Estes fármacos desenvolvidos desde os anos 50 com antagonismo electivo para os receptores H1 induzem uma activação da proteína G citoplasmática, posterior clivagem de inositol trifosfato e diacilglicerol com implicações na transcrição nuclear do factor NF- κ B de inúmeros mediadores inflamatórios como a IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF com claras repercussões na posterior expressão de moléculas de adesão (P selectina, ICAM-1, VCAM-1) determinantes no processo⁴⁴. Têm portanto uma enorme interesse na capacidade inibitória da histamina libertada por mastócitos e basófilos na célula alvo.

Os anti-histamínicos de 1ª geração com permeabilidade da barreira hematoencefálica têm uma actividade sedativa e cognitiva muito marcada pelo que constituem um dos motivos de uma restrição terapêutica mais abrangente (Tabela 5). Os efeitos adversos são resultado da presença de anéis aromáticos heterocíclicos, ligados por um átomo de azoto, carbono ou oxigénio ao grupo etilamina. A secura das mucosas, retenção urinária são secundarismos resultantes dos efeitos anti-colinérgicos a que se associam⁴⁴.

Na actualidade são preteridos relativamente aos mais recentes excepto em situações muito particulares quando ocorre interferência evidente com o sono e enorme instabilidade emocional⁴⁵.

Com os novos anti-histamínicos de 2ª geração introduzidos nos anos 80, a maior dimensão das moléculas conferem-lhes maior lipofilia e diferente carga iónica pelo que se reduziram em muitos os efeitos adversos sedativos e cognitivos⁴⁴.

Tabela 5 Anti-histamínicos sistémicos

Anti-histamínicos 1ª Geração	Anti-histamínicos 2ª Geração
Clorfeniramina	Cetirizina
Ciproheptadina	Loratadina
Difenidramina	Fexofenamina
Doxepina	Acrivastina
Hidroxizina	Mizolastina
	Ebastina
	Rupatadina
	Levocetirizina
	Desloratadina

A sedação sempre constitui uma limitação neste grupo de fármacos, particularmente quando são requeridas doses elevadas para controlo clínico. A fexofenadina e a desloratadina representam os anti-histamínicos em que esse efeito é menos reportado^{46,47}.

Genericamente o metabolismo é mediado pelo isoenzima CYP3A4 da superfamília do citocromo P-450, onde ocorre metabolização de muitos outros fármacos, nomeadamente antifúngicos (itraconazol, quetoconazol), ciclosporina, antibióticos como os macrólidos, cimetidina, ou sumos de frutos contendo uva⁴⁴. A maioria destes fármacos têm uma eliminação renal significativa, sendo portanto necessário fazer ajustes de doses nos doentes com insuficiência renal. O facto de serem extensamente metabolizados no fígado durante a primeira passagem e terem grande afinidade para os tecidos, faz com que os níveis séricos, após a sua administração, sejam muito baixos.

A maioria das moléculas necessita de prévia metabolização para exercerem a sua actividade farmacológica, incrementando alguns efeitos cardiovasculares que determinaram a suspensão de comercialização de alguns deles⁴³. A desloratadina, o metabolito activo da loratadina, dispensa esse processo e mantém um excelente perfil de segurança e eficácia^{1,44,47,48}. Com efeito associa antagonismo para o receptor H1 da histamina com outros efeitos importantes na patogenia da urticária, nomeadamente inibição da libertação de mediadores (histamina, LT-C4, PG-D2, triptase), citocinas e quimiocinas (IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-8 e TNF- α)^{47,49}.

A ocupação do receptor é um conceito que de alguma forma é preditivo da eficácia clínica da molécula, resultado das características *in vitro* da afinidade do fármaco, da semi-vida e da concentração farmacológica obtida no local do receptor *in vivo*⁴⁴. No entanto no plano clínico não é possível reconhecer que molécula irá ter uma melhor eficácia terapêutica⁴³.

A eficácia de um anti-histamínico resulta do alívio no prurido e no decréscimo no número de lesões de eritema pápula, embora nem todos os doentes respondam nas doses comuns. Por isso, história prévia de persistência das lesões em indivíduos sob tratamento não significa uma resistência ou falência a um plano de tratamento^{28,43}. Uma resposta deficiente a uma molécula de 2ª geração não significa que não responde a qualquer outra.

Na abordagem inicial para além da necessidade de avaliação clínica da gravidade, deverá atender-se à resposta prévia a anti-histamínicos que esse doente veio a experimentar ao longo da duração da doença. Assim, a selecção do fármaco proposto para tratamento deverá obedecer a este princípio, não sendo legítimo persistir numa molécula com evidente desadequação clínica e na dose já em curso. O que se pretende é uma pronta estabilização dos sintomas, com o fármaco adequado e mantendo a medicação num tempo suficiente que permita a frenação dos receptores de histamina^{28,43}. Na Figura 7 apresenta-se a perspectiva farmacológica actual nestes doentes⁴³.

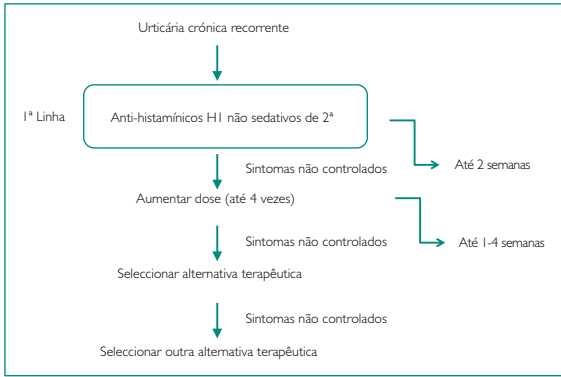


Figura 7 Algoritmo de tratamento na urticária crónica (T Zuberbier et al⁴³)

A selecção de uma molécula de anti-histamínico de 2ª geração para início do tratamento em monoterapia deverá portanto ser resultado de uma resposta clínica expectável fortemente favorável por um período de até 2 semanas, seguido de nova avaliação clínica. Para desloratadina, levocetirizina e rupatadina doses elevadas até 4 vezes da dose recomendada tem demonstrado benefício, sem efeitos adversos significativos, tal como observado anteriormente para moléculas de 1ª geração⁴³. Os estudos com doses elevadas são muito importantes porque demonstraram a segurança destes fármacos, situação bem diferente de outros, também de 2ª geração como mizolastina e acrivastatina. No entanto, alguns autores não observaram benefício clínico com elevação de doses em monoterapia (cetirizina ou fexofenadina) para além das recomendáveis^{50,51}.

Em doentes com deficiente controlo com dose basal o escalonamento seguinte de aumento de dose da mesma molécula não é consensual, apesar de ser defendido no último documento de *Consensus*. Argumenta-se que a associação de moléculas distintas de anti-histamínicos H1 acresce nos secundarismos sem ganho de eficácia, em detrimento de doses elevadas de uma mesma molécula administrada isoladamente. A monoterapia com posologia em dose até 4 vezes superior à dose basal, também, não é consensual defendendo-se a toma única ou dividida em duas tomas diárias.

Apesar de não existirem estudos controlados muitos clínicos têm defendido uma maior eficácia no controlo sintomático com a associação de duas ou mais moléculas, sem que até ao momento tenham sido observados efeitos adversos. Esta perspectiva assenta nas características farmacológicas distintas de cada molécula, com especificidades, também diferentes, na ocupação do receptor celular.

Na urticária crónica recorrente a utilização de anti-histamínicos H1 de 2ª geração, não sedativos é, portanto, a primeira opção terapêutica. No entanto, num importante artigo de reflexão clínica de AP Kaplan em 2009, esta unanimidade científica é questionada⁴⁵. Sustenta-se que a hidroxizina e difenidramina, moléculas de 1ª geração, são eficazes em doentes com deficiente resposta a fármacos não sedativos. No dermatografismo isolado, condição exclusivamente dependente de histamina, a prescrição durante uma semana com hidroxizina, na dose de 25mg administrada 4 vezes ao dia, permitiu a resolução clínica e o efeito sedativo apenas está presente até ao 4º dia de tratamento. Por outro lado, a possibilidade de toma prolongada deste fármaco e em doses elevadas não é motivo de preocupação por motivos de segurança farmacológica, em oposição a doses elevadas de anti-histamínicos de 2ª geração por longos períodos de tempo que não têm estudos que sustentem a inocuidade⁴⁵.

Estes aspectos deverão merecer ensaios clínicos controlados que possam, inequivocamente, esclarecer estas questões de enorme relevância no tratamento da urticária crónica recorrente. Considera-se, no entanto, que a hidroxizina mantém acuidade e importância relevante em doentes com marcada instabilidade emocional, formas com apresentação clínica de enorme gravidade ou quando a doença tem evidente implicação com o sono¹. O potencial efeito sedativo nunca é superior aos efeitos adversos de corticosteroides ou ciclosporina muitas vezes associados em formas de extrema gravidade⁴⁵.

3.2.2. Medicação segunda linha

Como já foi salientado os anti-histamínicos H1 são eficazes e permitem, genericamente, o controlo clínico na maioria dos doentes. Porém, em quadros de extrema gravidade ou com resposta muito insuficiente há necessidade de serem ponderados outros fármacos que requerem monitorização estrita, antes de medicação mais agressiva.

3.2.2.1. Anti-histamínicos H2

Na pele cerca de 15% dos receptores de histamina são do tipo H2, pelo que no plano teórico a associação destes fármacos pode ter um benefício adicional. Os estudos existentes são muito controversos e não existe evidência suficiente que suporte a eficácia com a utilização de cimetidina ou ranitidina^{1,28,43}. Num trabalho que sustenta benefício clínico considera-se que o sinergismo resulta do efeito farmacocinético do bloqueador H2, condicionando aumento da concentração plasmática do anti-histamínico H1⁵².

3.2.2.2. Anti-depressivos tricíclicos

A doxepina é, farmacologicamente, um anti-depressivo tricíclico com potente actividade anti-histamínica H1 e H2, com efeito sedativo

e ansiolítico. Em estudo clínico demonstrou maior eficácia antihistamínica que difenidramina ou hidroxizina⁵³. O efeito sedativo pode ser pertinente em doentes com distúrbios psíquicos e com dificuldade no sono. No entanto a metabolização hepática pelo sistema enzimático CYP deve merecer reservas com uso concomitante de ciclosporina, antifúngicos, cimetidina entre outros.

A dose anti-histamínica recomendada na urticária é de 10 a 30mg por dia em dose única à noite, bem menor que a dose antidepressiva de 25 a 150mg/dia¹. A mirtazapina é outro antidepressivo com actividade anti-H1 e pode ser uma alternativa, nestes doentes à semelhança do observado em formas de urticária retardada de pressão na dose de 30mg/dia⁵⁴.

3.2.2.3 Antagonistas dos receptores dos leucotrienos

Os leucotrienos C4, D4 e E4 são mediadores inflamatórios com capacidade de indução de eritema pápula em indivíduos saudáveis e em doentes com urticária. Representam, indiscutivelmente, mediadores dependentes da desgranulação de mastócitos e por isso implicados no mecanismo patogénico⁵. Os antagonistas dos receptores de leucotrienos demonstraram em estudos controlados com placebo eficácia clínica na urticária⁵⁵.

Em doentes com resposta insuficiente a anti-histamínicos H1 foi demonstrado o benefício clínico de montelukast⁵⁶. No entanto, a indicação mais consistente para o uso destes fármacos são em doentes com hipersensibilidade a salicilatos e outros AINEs, a urticária retardada de pressão e em casos particulares a urticária crónica autoimune^{6,28}. São, pois, agentes para administração concomitante com anti-histamínicos H1, não existindo razoabilidade para o seu uso isolado em monoterapia.

3.2.3. Medicação terceira linha. Corticosteróides

A maioria dos doentes com urticária crónica recorrente é controlada com anti-histamínicos H1, em doses comuns ou elevadas. No entanto em formas mais severas o controlo de sintomas não é possível, mesmo prescrevendo moléculas de 1ª geração ou associando outros fármacos já descritos. Com efeito, recorda-se que o infiltrado perivascular é diversificado e estudos histológicos têm evidenciado que pode ser pronunciado, mesmo sem ocorrer lesão vascular.

Os corticosteróides são potentes fármacos anti-inflamatórios com modulação preferencial em linfócitos CD4⁺ e um efeito menos marcado em outras populações linfocitárias⁵⁷. Assim, no plano estritamente formal são fármacos de deverão ser ponderados em situações muito particulares, uma vez que estudos bem desenhados e controlados não existem, capazes de sustentar estes fármacos numa utilização mais abrangente.

A utilização de corticosteróides sistémicos, como a metilprednisolona, a prednisona ou deflazacort deverão reservar-se a formas clínicas de enorme gravidade clínica quando não é possível um conveniente controlo clínico com terapêutica convencional clássica¹.

Nos surtos de agudizações em doentes com urticária crónica esta opção deve ser profundamente ponderada, particularmente o *bolus* sistémico endovenoso que se associa a um claro efeito *rebound* vindo a requerer novas administrações cíclicas. Em situações limite de extrema gravidade a dose inicial de 0.5 a 1mg/kg de peso em dose única, mantida até à completa regressão sintomática e, progressivamente reduzindo durante mais cerca de 10 a 15 dias. Um prolongamento do tempo da terapêutica, quando judiciosamente indicada, conduz a ciclos mais longos de remissão, mesmo nas formas muito severas de urticária crónica recorrente⁵⁸.

Em doentes com apresentações de grande gravidade clínica, a corticoterapia indiscutivelmente é eficaz, mas não é legítima em terapêutica prolongada pelo risco de desenvolvimento de tolerância, necessidade de acréscimo de doses e pelos conhecidos efeitos adversos^{1,6,28,43}. Nas situações limite de tratamento prolongado, as posteriores avaliações clínicas devem reflectir sobre outras entidades patológicas e deverão ser preconizada terapêutica complementar imunossupressora com poupadores de corticóides^{28,59}.

Apesar da corticoterapia tópica reduzir de forma reversível o número de mastócitos cutâneos e o conteúdo de histamina a introdução destes fármacos só deverá ser considerada quando esgotadas todas as estratégias de tratamento maximizado com anti-histamínicos^{1,60}.

3.2.4. Medicação alternativa

Como se depreende, os corticoteróides são fármacos que se situam na charneira entre uma segunda linha farmacológica, com enorme segurança medicamentosa, e a medicação alternativa, sem estudos controlados, reservada a situações clínicas de enorme gravidade e refractárias ao tratamento.

As formas de urticária autoimune ou associadas a doença autoimune são as que, genericamente, requerem terapêuticas extremas e limite, embora alguns raros doentes com quadros de urticária crónica recorrente possam constituir verdadeiros desafios terapêuticos.

A ciclosporina A é um imunossupressor que quando em doses reduzidas (2,5-5mg/kg/dia) apresenta potente actividade anti-inflamatória por efeito inibitório em linfócitos CD4⁺, particularmente na libertação de IL-12, com implicações na desgranulação de mastócitos^{61,62}. Em estudos controlados com placebo, a associação a anti-histamínicos H1 foi eficaz em formas refractárias de urticária crónica^{63,64}.

Quando indicada a sua prescrição deverá acompanhar-se, sempre, com anti-histamínicos, com estrita monitorização da hipertensão arterial, função renal e não descurar o efeito rebound após descontinuação²⁸. Se esta opção pode ser inevitável na urticária crónica recorrente de forma excepcional, a sua indicação em formas crónicas autoimunes é mais consistente, como defendido por M Greaves em estudos subsequentes⁶⁵. Outros imunomoduladores como metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus e mofetil de mico-fenolato têm sido descritos, mas sem estudos controlados e com amostras muito reduzidas ou casos isolados e com associação a auto-anticorpos para a ligação anti-receptor de IgE^{28,59}.

Os resultados preliminares com nifedipina isolada ou associada a anti-histamínicos não provaram eficácia em estudos subsequentes, apesar da modificação do influxo de cálcio nos mastócitos permita no plano teórico uma estabilização membranar, tanto mais que constitui uma alternativa em doentes hipertensos em terapêutica prévia com inibidores da enzima de conversão da angiotensina⁶⁶.

Dapsona, colchicina, salbutamol, hidroxicloroquina, cetotifeno, interferão, danazol, ácido tranexâmico ou sulfassalazina não têm nível de evidência suficiente e não constituem no plano teórico opções terapêuticas nestes doentes^{1,6,28,43,59}. A plasmáfereze ou a administração de imunoglobulinas intravenosas são opções, naturalmente, reservadas a urticária crónica autoimune^{1,6,28,43,59,67}.

A fototerapia com enorme interesse nalguns tipos de urticária física, solar, reduz o número de mastócitos na derme superior e pode apresentar benefício em casos seleccionados refractários ao tratamento, particularmente associados a dermatografismo grave⁴³.

A implicação do sistema extrínseco da coagulação no mecanismo patogénico da urticária sustenta a utilização de warfarina em formas resistentes⁴³. A eficácia clínica é divergente nos poucos estudos disponíveis. No entanto, num estudo duplo-cego em doentes sem evidência de auto-anticorpos para FcεRI a melhoria sintomática demonstrou que a resposta clínica nesses doentes é, em parte, independente da mediação histaminérgica^{28,68}. Serão importantes estudos controlados com amostras alargadas para determinar o enquadramento do mecanismo e destes fármacos na terapêutica complementar de casos de enorme gravidade clínica.

Atendendo ao conhecimento dos mecanismos patogénicos envolvidos o omalizumab, não parece, em absoluto, ter qualquer benefício no arsenal terapêutico, apesar das descrições pontuais de resposta em 3 doentes⁶⁹. O etanercept, um inibidor do receptor de TNF-α demonstrou eficácia clínica num doente com urticária retardada de pressão grave⁷⁰. Tratando-se de uma citocina envolvida na desgranulação mastocitária e na activação da célula endotelial subjacente esta perspectiva é promissora no tratamento de formas refractárias de urticária crónica recorrente.

Os receptores H4 têm elevada expressão na medula óssea e em precursores medulares na periferia, bem como em células maduras como eosinófilos, neutrófilos, DCs, linfócitos T, basófilos e mastócitos⁷¹⁻⁷³. O antagonismo destes receptores poderá permitir um efeito sistémico mais amplo, que até ao presente não foi identificado na urticária, apesar de trabalhos experimentais com estes antagonistas serem promissores na redução do prurido induzido por histamina⁷⁴.

Uma enorme limitação na urticária resulta dos poucos estudos de farmacoterapia controlados e bem desenhados, por dificuldades de manter sob observação doentes sintomáticos com placebo. Assim, exceptuando os anti-histamínicos e a ciclosporina todos os outros fármacos tem baixo ou muito baixo nível de evidência científica⁴³. As recentes recomendações terapêuticas reflectem, assim, esta condicionante e não possibilitam um escalonamento terapêutico consistente e consensual na prática clínica. Na Figura 8 apresenta-se uma proposta de algoritmo de tratamento que procura atender às considerações anteriormente descritas.

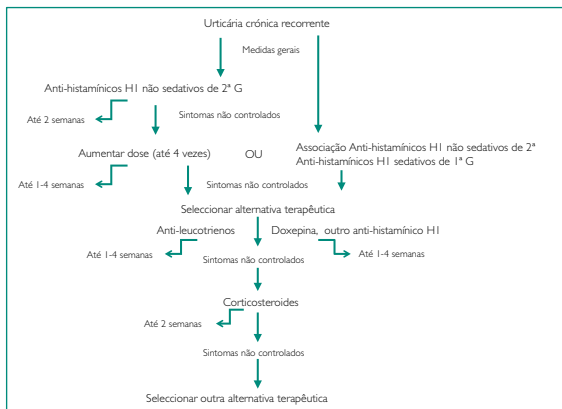


Figura 8 Abordagem terapêutica da urticária crónica na prática clínica

3.2.5. Condicionantes na gravidez, amamentação, lactente e idoso

A gravidez, habitualmente, determina uma melhoria significativa da sintomatologia na mulher com urticária crónica recorrente, bem como na dose requerida de anti-histamínicos para controlo⁶.

Como norma geral, no plano teórico deverá ser evitada qualquer medicação sistémica no primeiro trimestre. Mas, simultaneamente a grávida deve ser informada que a medicação a propor é segura e que o risco lateral dessa medicação deve ser contraposto ao benefício de manter o melhor estado de saúde na mãe no rigoroso interesse do feto.

A aparente segurança dos anti-histamínicos HI resulta da enorme utilização sem demonstração de efeito teratogénico, apesar de não estarem disponíveis estudos de fármaco-vigilância na gravidez^{6,43}.

Doses elevadas de anti-histamínicos não estão recomendadas na gravidez, uma vez os resultados em experimentação animal sustentam toxicidade embrionária com fármacos de extrema segurança como a hidroxizina e loratadina⁶.

A loratadina é o único anti-histamínico submetido a avaliação de risco na gravidez com uma amostra com algum peso⁷⁵. Não foi demonstrado risco face ao grupo controlo, pelo que se considera o fármaco padrão na gravidez e por extrapolação a desloratadina. Para além disso, algumas autoridades reguladoras do medicamento consideram que clorofenamina e cetirizina têm, também, um nível de segurança elevado (B) durante a gravidez, apesar deste último se poder relacionar a um número acrescido de abortamentos no primeiro trimestre⁶.

No leite materno são observadas concentrações significativas de anti-histamínicos⁶. A decisão de iniciar ou manter a terapêutica deve, por isso, ser objecto de ponderação. A clorofenamina tem sido associada a sonolência do lactente com implicações na vitalidade da própria mamada. Já com a cetirizina e loratadina a concentração no leite materno é muitíssimo menor e a segurança é também acrescida. A selecção do fármaco e as considerações são semelhantes à gravidez.

No lactente, a utilização desde há longos anos de anti-histamínicos de 1ª geração como difenidramina e hidroxizina atesta a sua segurança. Nos fármacos não sedativos com formulação em xarope ou gotas, apenas estão licenciados em idades superiores a 6 meses. O tempo alargado que medeia a introdução destes, não demonstrou qualquer limitação ou riscos significativos pelo que quando necessária terapêutica anti-histamínica deverá atender-se aos pressupostos salientados para a grávida⁴³.

O idoso constitui um grupo com características particulares, não só pela patologia multissistémica associada, como pela presença de esquemas de tratamento concomitantes que podem interferir com a metabolização dos fármacos a propor⁴⁴. Neste contexto, deverão ser privilegiados os que requerem menor metabolismo e, também atender que alguns deles têm excreção renal que pode estar comprometida nestes doentes.

Bibliografia

1. Najib U. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:1-10.
2. Stafford CT. Urticária as a sign of systemic disease. *Ann Allergy* 1990; 64:264-70.
3. Pereira AC, Todo-Bom A, Julião MJ et al. Fenotipagem linfocitária na vasculite urticariana. *Rev Port Imunoalergologia* 1995; 3:77-83.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev Jensen, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:777-87.
6. Powell RJ, Du Toit GL, Siddiquez N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37: 631-50.
7. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:15-22.
8. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(2 Suppl):S486-94.
9. Church MK, Holgate ST, Shute JK, Walls AF, Sampson AP. Mast cell derived mediators. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby;1998. 146-67.
10. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, et al. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 55:1101-7.
11. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 615-20.
12. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;128:1956-63.
13. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(2 Suppl):S486-94.
14. Schroeder JT, MacGlashan DW Jr, Lichtenstein LM. Human basophils: mediator release and cytokine production. *Adv Immunol* 2001; 77:93-122.
15. Foster B, Schwartz LB, Devouassoux G, Metcalfe DD, Prussin C. Characterization of mast-cell tryptase-expressing peripheral blood cells as basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:287-93.
16. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr et al. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:441-8
17. Kaplan AP, Joseph K. Basophil secretion in chronic urticaria: autoantibody-dependent or not? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:729-30.

18. Mlyneka A, Maurer M, Zalewska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:433-7.
19. Elias J, Boss E, Kaplan A. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:914-8.
20. Haas N, Toppe E, Henz B. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134:41-6.
21. Sabroe R, Poon E, Orchard G et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:484-93.
22. Peters M, Schroeter A, Kephart G, Gleich G. Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 81:39-43.
23. Ying S, Robinson D, Meng Q et al. C-C chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines (monocyte chemoattractant protein-3 and RANTES). *J Immunol* 1999; 163:3976-84.
24. Haas N, Schadendorf D, Henz B. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:210-4.
25. Ferrer M, Luquin E, Sanchez-Ibarrola A, Moreno C, Sanz M, Kaplan A. Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129:254-60.
26. Brodell LA, Beck LA, and Saini SS. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:291-8.
27. Ferrer M, Kaplan AP. Chronic urticaria: What is new, where are we headed. *Allergol et Immunopathol* 2007; 35:57-61.
28. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10:9-21.
29. Alam R, Gorska M. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S476-85.
30. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol* 2002; 32:1205-11.
31. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald DM, Black AK, Greaves MW. Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:317-22.
32. Sallusto F, Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD4+ memory T cells: functional modules for tailored immunity. *Eur J Immunol* 2009; 39:2076-82.
33. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol* 2008; 20:1361-8.
34. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:679-91.

35. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008; 213:251-60.
36. Asero R, Tedeschi A, Coppola R et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:705-10.
37. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008; 63:176-80.
38. Weldon D. What lies beneath the surface of the itch in adults? *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:153-62.
39. Tedeschi A, Corini M, Asero R. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:171-5.
40. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:853-8.
41. Machado D, Pereira C, Martinho A, et al. Marcadores genéticos na urticária crónica. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17(supl 2):16
42. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64:2515-36.
43. Zuberbier T, Asero R, Bindslev Jensen, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
44. Gillard M, Strolin Benedetti M, Châtelain P, et al. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res* 2005; 54:367-9.
45. Kaplan AP. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: A personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:713-7.
46. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:662-9.
47. Henz BM. The pharmacologie profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; 56 (Suppl. 65):7-13
48. Potter PC, Kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009; 64:596-604.
49. Augustin M, Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:292-9.
50. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2006; 32:34-8
51. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:662-9.

52. Simons FE, Sussman GL, and Simons KJ. Effect of the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H₁-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:685-93.
53. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669-75.
54. Thormann H, Bindslev-Jensen C. Mirtazapine for chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2004; 84:482-3.
55. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:484-8.
56. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001; 56:456-7.
57. Paradis L, Lavoie A, Brunet C, et al. Effects of systemic corticosteroids on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin. Exper. Allergy* 1996; 26:815-20.
58. Chieira L. Urticária crónica recorrente. In *Urticária. Imunopatologia, clínica e terapêutica*. Celso Pereira Ed. Permanyer Publicações. Lisboa, 2001; 135-45.
59. Pinto Mendes JA. Corticosteroides e imunomoduladores. In *Urticária. Imunopatologia, clínica e terapêutica*. Celso Pereira Ed. Permanyer Publicações. Lisboa, 2001; 135-45.
60. Lavker RM, Schechter NM. Cutaneous mast cell depletion results from corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 135:2368-73.
61. Draberova L. Cyclosporin-A inhibits rat mast cell activation. *Eur J Immunol* 1990; 20:1469-73.
62. Marone G, Triggiani M, Cerilo R et al. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C₄ from human lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988; 18:53-59.
63. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:705-9.
64. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143:365-72.
65. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:285-90.
66. Grattan C, Powell S, Humphreys F, et al. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144:708-14.
67. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe auto-immune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:237-42.

68. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, et al. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
69. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:190-3.
70. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:752-4.
71. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7:41-53.
72. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:176-83.
73. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 200; 279:615-20.
74. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, et al. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:176-83.
75. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1239-43.

Urticária autoimune

Beatriz Tavares

1. Introdução

A urticária autoimune inclui-se no grupo geral das urticárias crónicas. Excluindo as urticárias físicas e a vasculite urticariana, foi evidenciado um mecanismo autoimune em cerca de 45% dos casos de urticária crónica^{1,2}.

Dado que a urticária crónica é uma doença relativamente frequente, estimando-se que cerca de 0,1% da população geral sofra desta doença³, a urticária autoimune não é incomum.

Nos últimos 20 anos, foram elucidados os mecanismos fisiopatológicos deste sub-grupo da urticária crónica e verificou-se que a auto-imunidade era mediada por auto-anticorpos de tipo IgG funcionalmente activos dirigidos ao receptor de alta afinidade para a IgE (FcεRI) em 35 a 40% dos doentes ou contra a IgE nos 5 a 10% adicionais. Estes anticorpos são capazes de induzir libertação de histamina pelos basófilos e mastócitos através de activação pelo complemento, em particular com libertação de C5a^{1,2}. Esta activação dos basófilos ou mastócitos é bastante específica para urticária crónica e define o sub-grupo autoimune¹.

2. Fisiopatologia

2.1. Anticorpos anti-receptor de alta afinidade para a IgE (FcεRI)

Depois de vários estudos efectuados por diferentes grupos de investigadores, verificou-se que a auto-imunidade no sub-grupo de doentes com urticária autoimune era mediada em 35 a 40% dos doentes por auto-anticorpos de tipo IgG funcionalmente activos, dirigidos à sub-unidade α do receptor de alta afinidade (FcεRI) para a IgE⁴ ou contra a IgE nos restantes 5 a 10%³. Os primeiros dados foram mais tarde confirmados por outros grupos^{5,6}.

Os anticorpos anti-FcεRI e anti-IgE são capazes de causar *cross-linking* directo de receptores FcεRI adjacentes, induzindo activação de mastócitos e basófilos e libertação de histamina e outros mediadores pró-inflamatórios⁴. A ligação dos anticorpos aos receptores, activa a cascata do complemento resultando na génese de anafilatoxinas, em particular a libertação de C5a^{7,8}. Esta activação dos basófilos ou mastócitos é bastante específica para urticária crónica e define o sub-grupo autoimune¹ (Figura 1).

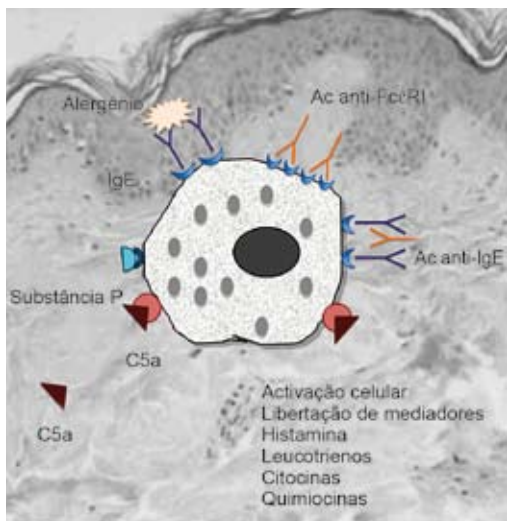


Figura 1 Mecanismos imunológicos de activação do mastócito: mediada por IgE; mediada por auto-anticorpos (IgG anti-FcεRI ou anti-IgE) ou mediada por complemento (C5a). A substância P libertada pelas fibras C também activa a desgranulação mastocitária

Embora a patogenicidade não esteja formalmente provada, os auto-anticorpos causam edema após injeção intradérmica e a sua remoção leva a remissão¹.

Crítérios *standard* de definição de uma doença autoimune, requerem que adicionalmente, seja executada a reprodução da doença em animais de experimentação⁹. Este passo ainda não foi executado usando auto-anticorpos anti-FcεRI. Assim, de um modo estrito, a evidência de auto-imunidade pode ser observada como convincente mas sem estar completamente provada.

É interessante analisar a série de trabalhos que levou à descoberta do mecanismo de auto-imunidade na urticária crónica.

Com efeito, já em 1986 Grattan e col. tinham sugerido a possível presença de factores libertadores de histamina circulantes como possível factor na patogénese da urticária crónica como doença autoimune, com base em observações de que a injeção de soro autólogo causava reacção eritemato-papulosa numa significativa proporção de doentes e que um resultado positivo só podia ser obtido se a urticária estivesse activa no momento¹⁰.

Em 1991, o mesmo grupo, identificou pela primeira vez auto-anticorpos anti-IgE funcionantes¹¹ e dois anos mais tarde, concluíram que um auto-anticorpo IgG específico para a sub-unidade α do receptor de alta afinidade (Fc ϵ R1 α) para a IgE era o principal mediador da gênese de pápulas na urticária crónica.

Em outros trabalhos já tinham sido detectados anticorpos IgG anti-IgE mas, não funcionantes, ou seja incapazes de induzir desgranulação de basófilos *in vitro*, em doentes com urticária crónica e urticária ao frio¹², na dermatite atópica¹³, em muitos doentes atópicos, em sujeitos normais e em doentes submetidos a terapêutica com imunoglobulina e.v. (IVIG)^{1,14}.

O auto-anticorpo na terapêutica com IVIG não é funcionante, mas reage cruzado com o toxoide tetânico no *immunoblot*. Especula-se que o anti-Fc ϵ R1 α possa pertencer ao repertório de anticorpos naturais do indivíduo e possa servir como anticorpo parental para alguns anticorpos anti-toxoide tetânico¹⁴. Foi igualmente sugerido que pudesse haver heterogeneidade do anti-Fc ϵ R1 α tendo este capacidade de reconhecer diferentes epítomos. De acordo com estas observações, técnicas de *immunoblot* e ELISA não podem ser consideradas válidas para quantificação de auto-anticorpos anti-Fc ϵ R1 α com significado clínico em doentes com urticária crónica. Além disto, os auto-anticorpos poderão não ser verdadeiramente patogénicos em todos os casos de urticária crónica¹⁴.

Foram ainda propostos outros factores libertadores de histamina, particularmente um factor de libertação de histamina dependente de IgE¹⁵ (não imunoglobulina) e um factor semelhante a citocina¹⁶.

Niimi e col. verificaram em 1996 que 26% dos soros de todos os doentes estudados com urticária crónica, libertaram histamina de basófilos de dadores independentemente de terem IgE baixa ou elevada, indicando a presença de auto-anticorpos anti-Fc ϵ R1 α , auto-anticorpos anti-IgE ou ambos¹⁷. Este grupo de doentes tinham teste de soro autólogo positivo. Uma pequena percentagem reagiu apenas com basófilos de um dador com IgE elevada sugerindo que estes doentes possuíam auto-anticorpos reagindo com IgE. Soros de dadores saudáveis não reagiram com basófilos de dadores com IgE baixa ou elevada.

A libertação de histamina a partir dos mastócitos dérmicos de dadores são, mediada por IgG de soros de doentes com urticária crónica com teste de soro autólogo positivo, pôde ser igualmente inibida por Fc ϵ R1 α recombinante humano¹⁷. Finalmente, os achados histológicos da desgranulação de mastócitos da derme, após injeção intradérmica de soro autólogo¹⁸, representam evidência convincente em conjunto com os trabalhos anteriores, de que os anticorpos anti-Fc ϵ R1 α são relevantes para a patogénese da urticária idiopática crónica.

Fiebiger e col. demonstrou com FcεRIα recombinante humano e *Westernblot* que ao contrário de doentes com eczema atópico e indivíduos saudáveis, 37% dos soros de doentes com urticária crónica idiopática continham anticorpos anti-FcεRIα imunorreactivos e na maioria dos casos estes anticorpos mostravam actividade funcional libertadora de histamina¹⁹. Mais tarde demonstraram que a imunorreactividade anti-FcεRIα podia ser detectada no soro de doentes com outras doenças autoimunes (incluido penfigo vulgar, penfigoide bolhoso, dermatomiosite e lúpus eritematoso sistémico). Contudo, ao contrário dos anticorpos anti-FcεRIα encontrados na urticária crónica, que são principalmente dos sub-tipos IgG1 ou IgG3, os auto-anticorpos anti-FcεRI nestas doenças autoimunes, eram não funcionantes (não libertadores de histamina) e predominantemente dos sub-tipos IgG2 ou IgG4²⁰. Estes resultados foram confirmados por Soundararajan S e col.²¹.

Sabroe e col.²² classificaram soros de 75 doentes com UCI em cinco sub-grupos: auto-anticorpos anti-FcεRI libertadores de histamina imunorreactivos (26%), auto-anticorpos anti-FcεRI não funcionantes imunorreactivos (15%), auto-anticorpos anti-IgE (9%), soros contendo um factor libertador de histamina não imunoglobulina específico de mastócitos¹⁷ (9%), e soros sem factor identificável (41%). Testes de soro autólogo positivos, foram fortemente associados a auto-anticorpos anti-FcεRI libertadores de histamina e não foram detectados auto-anticorpos em indivíduos saudáveis ou em doentes com urticárias físicas²² (Figura 2).

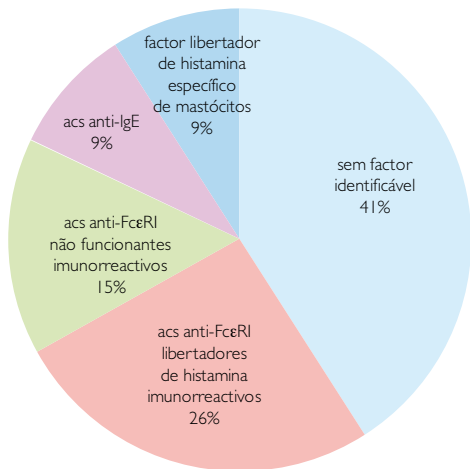


Figura 2 Auto-anticorpos na urticária crónica.

Que a activação do complemento, podia estar envolvida, foi sugerido por identificação das IgG1 ou IgG3 como os sub-tipos principais de imunoglobulinas na urticária autoimune²⁰.

Kaplan e col. demonstraram que a libertação de histamina *in vitro* pelos mastócitos está dependente do complemento⁷ e que a anafilatoxina C5a aumenta a libertação de histamina induzida pelos anticorpos anti-FcεRI⁸. O soro dos doentes com urticária crónica mas não o soro deficiente em complemento (fracções C2 ou C5) libertou histamina de mastócitos dérmicos.

A libertação *in vitro* de histamina dos basófilos de humanos normais estava dependente da concentração de C5a e era inibida por um anticorpo contra o receptor de C5a. Concluiu-se que a libertação de histamina a partir dos basófilos dérmicos ou basófilos por auto-anticorpos anti-FcεRI foi aumentada primariamente pela activação de C5a.

Assim, tem que existir uma determinada conjugação de moléculas na superfície celular para iniciar a activação (Figura 1). O anticorpo IgG tem que ligar em ponte duas sub-unidades α e além disso, para existir activação do primeiro componente do complemento, são necessárias duas moléculas IgG em paralelo. Assim, estão ligadas por anticorpo quatro sub-unidades α em proximidade, para levar à formação de C5a.

A percentagem de ocupação da sub-unidade α pela IgE é uma determinante da activação celular, embora uma pequena percentagem do anti-corpo anti-receptor possa ligar-se a um epítipo que ainda esteja disponível na presença de IgE²³.

Este envolvimento de C5a pode também explicar a ausência de evidência clínica de envolvimento pulmonar na urticária autoimune¹, pois os mastócitos pulmonares ao contrário dos mastócitos dérmicos, são deficitários em receptores de C5a²⁴. Contudo, tem sido observada hiperreactividade brônquica com metacolina²⁵ independentemente da presença de alergia respiratória. O mecanismo pelo qual isto se relaciona com a patogénese da urticária crónica não está claro¹ (Figura 1).

2.2. Anomalias adicionais

Asero e col. propuseram que uma activação da via extrínseca da cascata da coagulação resultando na formação de trombina, pudesse ser um mecanismo adicional de activação nos doentes com urticária crónica. A trombina é uma serina protease capaz de induzir edema através do aumento na permeabilidade vascular, activação de mastócitos e desgranulação e produção de C5a.

A génese de trombina pode ser detectada na maioria dos doentes com urticária crónica^{26,27}. A sua relação com anticorpos anti-FcεRI ou anti-IgE ainda é desconhecida² (Figura 3). Os níveis de factor VIIa (mas não do factor XIIa), fragmento 1+2 da protrombina, (indicando conversão da protrombina em trombina) e D-dímeros (indicando degradação fibrinolítica da fibrina) estão elevados no plasma em doentes com urticária crónica presumivelmente devido a libertação de factor tissular. Asero e col. observaram que a pele de doentes com urticária mostrava imunorreactividade ao factor tecidual, em oposição à pele normal; e os níveis de D-dímeros e fragmento 1+2 da protrombina eram mais pronunciadamente elevados em doentes com urticária crónica particularmente grave²⁸. Provavelmente a activação das células endoteliais leva à libertação desse factor tecidual com activação da cascata extrínseca da coagulação e fibrinólise secundária¹.

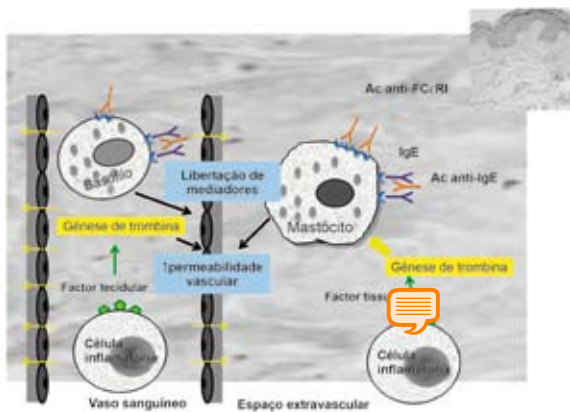


Figura 3 Paralelamente à activação intravascular de basófilos e extravascular de mastócitos por anticorpos anti-FcεRI funcionantes ou anti-IgE conduzindo à libertação de histamina, a expressão de factor tissular por células inflamatórias desencadeia a activação da via extrínseca da coagulação. A trombina formada causa vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular e induz desgranulação mastocitária directa

Quando à relação dos factores genéticos nesta patologia, é importante notar que determinações dos alelos HLA classe 2 na urticária crónica idiopática revelaram um aumento significativo do HLA DRB1*04 (p corrigido= 3.6×10^{-6}) para doentes com evidência de urticária crónica autoimune²⁹, um resultado consistente com a visão de que a base autoimune é subjacente a este sub-grupo de doentes com urticária crónica.

Com base na avaliação da reactividade de basófilos e na transdução de sinal, verificou-se que existia uma reactividade anormal em cerca de metade dos doentes⁴⁻⁸. Foi observado em basófilos de alguns doentes com urticária crónica um aumento de SH2, proteínas inositol 5-fosfatase (SHIP-1) e SHIP-2, tendo sido identificada uma forma alterada de SHIP-2 em alguns doentes com urticária crónica e urticária ao frio³⁰. SHIP-1 e SHIP-2 são reguladores negativos de sinal através de FcεRI. Foi sugerido que alguns doentes com urticária crónica possam ter alteração da sinalização nos basófilos³¹. Além disso, foram encontrados níveis aumentados de marcadores de activação de basófilos (CD63, CD69 e CD203) em doentes com urticária crónica comparados com indivíduos alérgicos sem urticária crónica³². Trabalhos anteriores sugerem que uma proporção de doentes com basófilos não reactivos parecem ter uma deficiência de Syk cinase (um regulador positivo de sinal através do FcεRI)³³.

Recentemente Vonakis e col. reportaram hiporreactividade numa sub-população de doentes com urticária crónica (cerca de metade) atribuída a excessiva actividade de SHIP que desfosforila cinases como a syk e assim diminui a reactividade celular. As duas sub-populações de basófilos (com reactividade normal e hiporreactivos) não correspondem aos doentes com características autoimunes *versus* os que ainda são considerados idiopáticos³⁴. No entanto, é observada uma normalização da reactividade anormal quando existe remissão dos sintomas³⁵.

A dessensibilização de basófilos com a redução paralela dos números de basófilos na urticária crónica é devida, pelo menos em parte, à acção de auto-anticorpos circulantes libertadores de histamina³⁶. Assim, pode-se definir outra sub-população com hiporreactividade de basófilos a anti-IgE e hiperreactividade ao soro (pelo menos 50%) que sobrepõe os sub-grupos idiopático e autoimune^{34,37} (Figura 4).

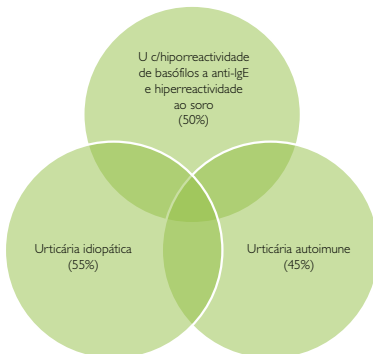


Figura 4 Urticária dependente da avaliação da reactividade de basófilos.

São necessários estudos adicionais para distinguir se esta observação é a causa ou a consequência da urticária persistente e além disso, avaliar a relação (ou ausência dela) de reactividade alterada (diminuída ou aumentada) com a presença ou ausência de auto-anticorpos activadores!

2.3. Histopatologia e aspectos inflamatórios

Todo o processo inflamatório na urticária autoimune tal como na urticária crónica idiopática, tem início com a desgranulação mastocitária, que conduz a alterações inflamatórias significativas. As lesões papulares características da urticária mostram um infiltrado perivascular envolvendo as pequenas vénulas no plexo venular superficial e profundo com predomínio de linfócitos, principalmente CD4, monócitos, neutrófilos e eosinófilos, lembrando a reacção tardia induzida por antigénio³⁸⁻⁴⁰. Estas alterações são comuns aos dois tipos de urticária. Embora o infiltrado celular se assemelhe ao da reacção tardia induzida por alergénio o padrão de citocinas (IL-4, IL-5 e IFN- γ) indica uma resposta TH0 ou uma resposta mista TH1/TH2 ao invés de uma resposta TH2 pura^{41,42}. O C5a resultante da activação da cascata do complemento, além de aumentar a libertação de histamina pelos mastócitos e basófilos, é um dos factores que diferencia esta lesão da reacção tardia induzida por alergénio. A presença de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e selectina-E sugerem activação endotelial⁴³. As fontes de quimioquinas incluem os mastócitos e células endoteliais activadas, sendo estas últimas estimuladas não só por citocinas ou monocinas, mas também por IL-4, IL-2 e TNF- β e pelos factores vasoactivos – por exemplo histamina e leucotrienos libertados pelos mastócitos activados⁴⁴. Comparando as alterações observadas na urticária crónica, com o sub-grupo autoimune, neste último há maior proeminência de granulócitos no infiltrado, enquanto as outras células infiltrantes são bastante semelhantes entre os dois grupos. Os níveis de citocinas parecem estar ligeiramente aumentados no sub-grupo autoimune, observando-se menor positividade para triptase (indicando maior desgranulação)³⁹.

2.4. Auto-imunidade e anticorpos anti-tiroideus

Evidência adicional suportando uma base autoimune para a urticária em alguns doentes é dada pela associação com a auto-imunidade tiroideia.

Leznof e col. reportaram em 1983 pela primeira vez, uma associação entre auto-imunidade tiroideia e urticária crónica idiopática⁴⁵ e em 1989 propuseram a existência de uma nova síndrome: doença autoimune da tiróide e urticária crónica e angioedema⁴⁶.

Anticorpos anti-tiroideus eram identificados em 15% dos doentes. A literatura referencia uma incidência de anticorpos anti-tiroideus de 5% a 90% na urticária crónica idiopática associada a presença de libertação de histamina pelos basófilos^{1,47,48}. Kikuchi e col. reportaram uma incidência da presença destes anticorpos de 10% em doentes com libertação de histamina pelos basófilos dependente do soro negativa, enquanto a incidência reportada na população geral é 7%⁴⁸.

A maioria dos doentes com urticária crónica idiopática e anticorpos anti-tiroideus são eutiroideus. Apenas 19% têm função tiroideia anormal¹. Nalguns doentes pode existir um aumento dos níveis de TSH⁴⁷. A doença tiroideia sintomática, mais frequente é a tiroidite de Hashimoto e a menos comum a doença de Graves⁴⁹. Não existe evidência de que os anticorpos anti-tiroideus sejam patogénicos em contexto de urticária crónica. O significado da associação entre doença da tiróide e urticária crónica reside em mecanismos autoimunes separados encontrados em ambas as desordens.

Não é um dado adquirido que o tratamento da disfunção tiroideia subjacente altere o curso da urticária^{1,47}. Alguns autores reportam melhoria da urticária em doentes eutiroideus tratados com tiroxina^{50,51}, mas outros não⁴⁶.

Especulou-se que os anticorpos anti-tiroideus possam causar inflamação na tiróide, levando a libertação de citocinas que por seu lado, diminuam o limiar dos mastócitos para libertação de mediadores. Noutra sentida, outros autores sustentam que os anticorpos anti-tiroideus são meros marcadores de auto-imunidade.

2.5. Auto-imunidade e *Helicobacter pylori*

O *H. pylori* pode ter um significado possível não como causa directa de urticária, mas pela possível relevância para o aparecimento de auto-imunidade⁵². Na maioria das regiões do mundo existe evidência de infecção por *H. pylori* em cerca de 50% da população e em pelo menos 30% dos doentes com urticária crónica. No entanto, o tratamento da infecção por *H. pylori* não tem efeito significativo, na maioria dos casos, na evolução da urticária crónica⁵³.

Evidências recentes mostraram que a infecção por *H. pylori* induz a formação de auto-anticorpos devido à imunogenicidade do seu invólucro polissacárido com antígenos semelhantes aos do grupo sanguíneo Lewis x e y.

Os auto-anticorpos são formados por imitação molecular, à semelhança do papel que o *Campylobacter jejuni* assume no síndrome

de Guillain–Barré. O *H. pylori* induz igualmente expressão de HLA-DR no epitélio gástrico permitindo a estas células comportarem-se como células apresentadoras de antígeno. Uma possibilidade interessante advém do facto de o *H. pylori* poder ter um papel indirecto na etiologia da urticária crónica idiopática por redução da tolerância imunológica, o que pode levar à indução de formação de auto-anticorpos incluindo auto-anticorpos anti-FcεRIα¹.

3. Clínica

A urticária é caracterizada pelo aparecimento súbito de pápulas e/ou angioedema. A pápula tem um edema central de tamanho variável, quase sempre rodeado de eritema reflexo, com prurido associado ou em alguns casos, sensação de queimadura. Estas lesões são transitórias, com regressão completa em menos de 24 horas^{54,55}.

Os doentes com urticária autoimune (anti receptor de IgE, 35-40%; anti-IgE, 5-10%) com ou sem anticorpos anti-tiroideos (anti-tiroglobulina, anti-peroxidase) são um sub-grupo da urticária crónica¹ e geralmente, têm maior gravidade do que os considerados idiopáticos²².

Os níveis plasmáticos de auto-anticorpos correlacionam-se bem com a actividade da doença^{56,57} e a remoção dos auto-anticorpos levam à remissão da doença.

4. Diagnóstico

O procedimento diagnóstico mais importante é a obtenção de uma história clínica pormenorizada, incluindo todos os possíveis factores desencadeantes e aspectos significativos da natureza da urticária⁵⁵.

O segundo passo é o exame físico do doente. Os passos subsequentes dependem da natureza da urticária. Excluídas as urticárias físicas, a urticária espontânea aguda e outros tipos de urticária (aquagénica, colinérgica, de contacto e induzida pelo exercício) resta-nos a urticária espontânea crónica, na qual se inclui o sub-grupo autoimune⁵⁵.

Testes *in vivo* e *in vitro*

Na urticária autoimune, o único teste disponível para avaliação da existência de auto-anticorpos anti-IgE ou anti-FcεRI é o teste do soro autólogo (TSA). Este teste não específico, avalia a presença de factores libertadores de histamina de qualquer tipo e não apenas

auto-anticorpos libertadores de histamina⁵⁵. É um meio de detecção rápida de auto-reactividade in vivo, em doentes com urticária crónica e não um teste específico para urticária autoimune^{2,58,59}.

Este teste popularizou-se desde as observações de Grattan e col. em 1986 de que a injeção intradérmica de soro autólogo causava o aparecimento de pápula com eritema numa significativa proporção de doentes com urticária crónica¹⁰. Com efeito, cerca de 50% dos doentes com urticária crónica apresentam teste de soro autólogo positivo^{3,60}.

O procedimento está ilustrado nas Figuras 5 e 6.

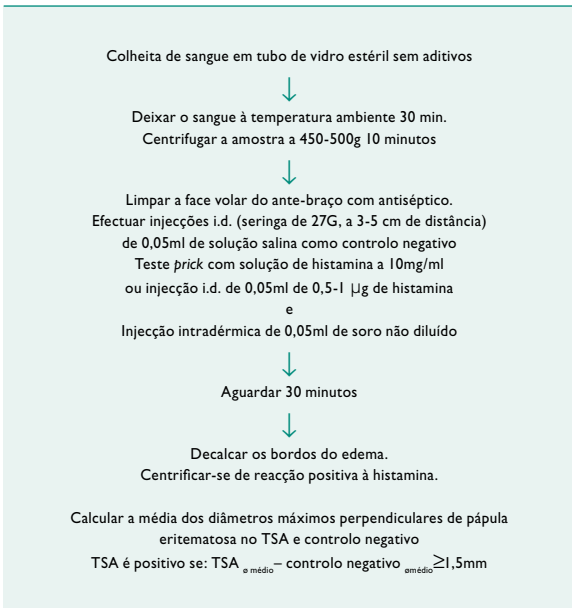


Figura 5 Teste do soro autólogo. Procedimento. (Adaptado da referência 58)

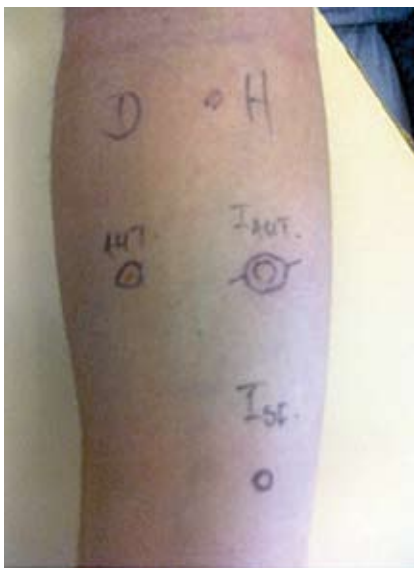


Figura 6 Teste de soro autólogo. À direita: em cima, controlo positivo (H) com reacção, teste de soro autólogo i.d. positivo ao centro e controlo negativo em baixo.

O procedimento não é informativo em doentes com dermatografismo marcado². O TSA deve ser efectuado com cuidado redobrado devido à possível transmissão de infecções, tendo especial atenção para que não haja troca de soros e o doente não seja injectado com o soro de outra pessoa.

Podem, também, ser efectuados testes *in vitro*. Os testes de libertação de histamina *in vitro*, em que os basófilos ou os mastócitos de dadores normais são estimulados com soro de doentes com urticária crónica e a histamina libertada é doseada no sobrenadante por métodos fluorimétricos ou de imunoensaio². Este teste permite melhor identificação da sub-população autoimune mas consome muito tempo e apenas pode ser efectuado em alguns centros. Além disso mostra grande variabilidade inter-ensaio pois a capacidade de libertação de histamina pelas células de diferentes dadores pode variar grandemente². É basicamente um exame de investigação. A quantificação de um marcador de superfície de activação dos basófilos de doentes (CD63 ou CD203c) é um método alternativo^{61,62}, mas é igualmente um teste de investigação.

Yasnowsky KM e col. mostraram que a percentagem de expressão de CD203c se correlaciona com a percentagem de libertação de histamina ($R = 0.6$; $p = 0.001$) com uma sensibilidade de 77%, especificidade de 82% valor predictivo positivo de 83% e valor predictivo negativo de 75% quando se usa o teste de libertação de histamina pelos basófilos como teste referência⁶³.

Apenas cerca de 50% de soros de doentes com teste de soro autólogo positivo são capazes de induzir libertação de histamina *in vitro* em basófilos de cultura de dador saudável⁶⁰. Se os soros dos doentes com teste de soro autólogo fortemente positivo forem testados em basófilos e mastócitos de diferentes dadores, a concordância entre teste *in vivo* e *in vitro* melhora⁶⁴. Um teste de libertação de histamina positivo com teste de soro autólogo negativo raramente ocorre.

A presença de reactividade cutânea também pode ocorrer na ausência de auto-anticorpos circulantes^{60,65}, sugerindo envolvimento de outros factores no estado auto-reactivo detectado pelo teste do soro autólogo e na patogénese da urticária crónica.

Assim, o "gold standard" para detecção de anticorpos clinicamente relevantes permanece o teste funcional de libertação de histamina *in vitro* por basófilos de dadores saudáveis^{66,67}.

Quanto à determinação de anticorpos anti-tiroideus e avaliação da função tiroideia, segundo consensos recentemente publicados, deve ser considerada mas não efectuada por rotina excepto se existir história clínica ou familiar apontando para disfunção da tiróide⁵⁵. A determinação de anticorpos anti-tiroideus pode providenciar alguma evidência indirecta de uma etiologia autoimune do processo.

5. Tratamento

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos de segunda geração devem ser a primeira opção no tratamento sintomático da urticária autoimune, dado o seu bom perfil de segurança. Podem ser tentados anti-histamínicos de primeira geração desde que quadruplicando a dose dos primeiros não haja controlo dos sintomas⁵⁵.

A sedação pode tornar-se problemática. No entanto, pode ser mais segura para a maioria (com aconselhamento apropriado) do que os efeitos secundários de outros agentes¹.

Novos dados sustentam efeitos anti-inflamatórios nos anti-histamínicos não sedativos, para além da reconhecida redução do efeito histamínico nos vasos sanguíneos e nervos⁵⁵.

Porém, quando a eficácia terapêutica é insuficiente são necessárias outras alternativas.

Corticosteroides

Corticosteroides em doses reduzidas (não mais do que 10mg/dia com diminuição de 1mg/semana) podem ser usados com segurança em caso de sintomas persistentes graves. No entanto, existe uma forte recomendação contra o uso prolongado de corticoterapia sistémica⁵⁵.

Ciclosporina

A ciclosporina é o mais bem estudado (e eficaz) agente não esteroide para a urticária crónica com resposta reduzida aos corticosteroides⁶⁸. Recentemente, verificou-se que a actividade libertadora de histamina de soros em basófilos de doadores podia ser bloqueada por pré-incubação dos basófilos com inibidores da calcineurina, ciclosporina e ascomicina⁶⁹. A ciclosporina, em particular, mostrou um efeito moderado directo na libertação de mediadores pelo mastócito⁷⁰. Em combinação com anti-histamínicos não sedativos, mostrou eficácia em dois estudos controlados com placebo^{68,71} e em ensaios abertos, na dose de 3-5 mg/kg/dia. No entanto, não pode ser recomendada como tratamento *standard* devido à elevada incidência de efeitos adversos (hipertensão arterial, toxicidade renal, etc.).

Apenas é aconselhada em doentes com urticária grave, refractária a qualquer dose de anti-histamínicos. Todavia tem um risco benefício melhor comparada com os corticosteroides.

Plasmaferese

A plasmaferese mostrou eficácia em alguns estudos. Com este método obtém-se uma redução temporária de auto-anticorpos funcionais^{3,72} mas o custo é elevado. Este tratamento pode ser considerado na urticária grave, particularmente no tipo autoimune que não responda a outras terapêuticas.

Omalizumab

Omalizumab (anti-IgE) foi usado com eficácia na urticária autoimune⁷³ como reportado num ensaio cego controlado com placebo em 12 doentes. Observações não controladas iniciais também sugerem eficácia^{74,75}. Teoricamente, com a ligação à IgE plasmática, há uma redução dos níveis de IgE livre, com consequente diminuição na expressão do receptor de IgE, FcεRI (o antigénio, neste caso) na superfície dos mastócitos e basófilos, de modo que a reactividade do basófilo ou o mastócito cutâneo dirigida ao anticorpo anti-receptor é diminuída ou eliminada⁷⁶.

Imunoglobulina e.v. (IVIG)

A administração de imunoglobulina e.v. mostrou ser eficaz em alguns estudos⁷⁷⁻⁷⁹ pelo seu efeito imunomodulador. Embora o mecanismo de acção envolvido ainda não seja claro, foi proposto que a IVIG possa conter anticorpos anti-idiotipo que competem com a IgG endógena para os receptores de histamina e bloqueiem a libertação de histamina ou aumentem a clearance da IgG endógena⁷⁸. As doses preconizadas variam de 0,4 g/kg/dia 5 dias⁷⁷ a 0,15 g/kg cada 4 semanas pelo menos 6 meses⁷⁹, levando a remissão dos sintomas, duradoura na maioria dos doentes.

Outras terapêuticas

Estão disponíveis outras terapêuticas imunomoduladoras com menor grau de evidência, incluindo metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida, tacrólimus, dapsona, sulfasalazina e interferão (Tabela 1).

Tentativas com rituximab (anti-CD20) em casos isolados conduziram a resultados controversos⁸⁰.

São necessários estudos controlados de novas potenciais terapêuticas para avaliação da verdadeira eficácia.

Tabela 1 Tratamento da urticária crônica espontânea (adaptado de Zuberbier T⁸¹).

	Terapêutica	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Intervenção	AH-H1 sg ns – aumentar a dose se necessário até 4 vezes	Elevada Baixa	Forte Frac
	AH-H1 sg ns e ciclosporina AH-H1 sg ns e AH-H2 Cimetidina	Elevada Muito baixa	Todos fraca
Intervenções alternativas (em caso de falta de reposta a outras intervenções)	Monoterapia Antidepressivos tricíclicos (doxepina) Cetotifeno Hidroxicloroquina Dapsona Sulfasalazina Metotrexato Corticosteroides	 Baixa Baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa	
	Outras opções terapêuticas		
	Terapêutica combinada		
	AH-H1 sg ns e stanazolol	Baixa	
	AH-H1 sg ns e zafirlukast	Muito baixa Muito baixa	
	AH-H1 sg ns e micofenolato mofetil	Muito baixa	
	AH-H1 sg ns e UV-B banda estreita	Muito baixa	
	AH-H1 sg ns e omalizumab		
	Monoterapia		
	Oxatomida Nifedipina Varfarina Interferon Plasmaferese Imunoglobulinas Injeção de sangue total autólogo (TSA positivo apenas)	Muito baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa Muito baixa	

AH-H1 sg ns - Anti-histamínico H1 de segunda geração não sedativo. AH-H2 - Anti-histamínico H2.

Bibliografia

1. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:777-87.
2. Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007; 7:71-6.
3. Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-72.
4. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.
5. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisethschlager M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of FcεRI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96:2606-12.
6. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRIα (α-subunit). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:672-6.
7. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:169-72.
8. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgE dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:114-8.
9. Rose N, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14:426-30.
10. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583-90.
11. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
12. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90:213-7.
13. Marone G, Casolaro V, Paganelli R, Quinti I. IgG anti-IgE from atopic dermatitis induces mediator release from basophils and mast cells. *J Invest Dermatol* 1989; 93:246-52.
14. Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, et al. Human anti-FcεRIα autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 1999; 29:1139-48.
15. MacDonald S, Rafnar T, Langdon J, Lichtenstein L. Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science* 1995; 269:688-90.
16. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedard P, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:132-7.

17. Niimi N, Francis D, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1001–6.
18. Grattan C, Boon A, Eady R, Winkelmann R. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1990; 93:198–204.
19. Fiebiger E, Maurer D, Holub H et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96:2606–12.
20. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc epsilon RIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101:243–51.
21. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan A. Isolation of the pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria: evidence that IgG1, IgG3, and IgG4 contain antireceptor antibodies that activate basophils while IgG2 is inactive. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:815–21.
22. Sabroe R, Fiebiger E, Francis D et al. Classification of anti-Fc epsilon RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:492–9.
23. Greaves M. Chronic urticaria. *New Engl J Med* 1995; 332:1767–72.
24. Fureder W, Agis H, Willheim M et al. Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/CD5aR expression on skin mast cells. *J Immunol* 1995; 155:3152–60.
25. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16:19–23.
26. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1113–7.
27. Asero R, Tedeschi A, Coppola R et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:705–10.
28. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2007; 63:176–80.
29. O'Donnell B, O'Neill C, Francis D et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:853–8.
30. Saini S, Vasagar K, Huang F, et al. Signaling defects in basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S178.
31. Vonakis B, Nocka K, Rao S, et al. Modulation of signalling proteins in cultured mast cells from chronic idiopathic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S88.
32. Vasagar K, Vonakis BM, Viksman, et al. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S257.

33. Saini SS, and Gibbons S Jr, Vasagar K, and Vonakis BM. Relationship between syk protein and degranulation in basophils from chronic urticaria donors. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S89
34. Vonakis B, Vasagar K, Gibbons SJ et al. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:441–8.
35. Eckman J, Hamilton R, Gober L, Sterba P, Saini S. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1956–63.
36. Sabroe R, Francis D, Barr R, Black A, Greaves M. Anti-Fc(ε)RI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:651–8.
37. Luquin E, Kaplan A, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:456–60.
38. Elias J, Bosse E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:914–8.
39. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεRIα or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 484–93.
40. Ying S, Robinson D, Meng Q et al. C-C chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines (monocyte chemoattractant protein-3 and RANTES). *J Immunol* 1999; 163:3976–84.
41. Brodell LA, Beck LA, and Saini SS. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:291–298.
42. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:694–700.
43. Haas N, Schadendorf D, Henz B. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:210–4.
44. Lee K, Kim J, Kang D, Choi Y, Lee W, Ro J. Increased expression of endothelial cell adhesion molecules due to mediator release from human foreskin mast cells stimulated by autoantibodies in chronic urticaria sera. *J Invest Dermatol* 2002; 118:658–63.
45. Leznoff A, Josse R, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119:636–40.
46. Leznoff A, Sussman G. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66–71.

47. O'Donnell B, Francis D, Swana G, Seed P, Kobza Black A, Greaves M. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153:331–5.
48. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan A. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:218.
49. Kaplan A, Finn A. Autoimmunity and the etiology of chronic urticaria. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4:286–92.
50. Rumblyrt JS, Katz JL, and Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 90:901–905, 1995.
51. Machado D, Pereira C, Tavares B, Loureiro G, Calado G, Ribeiro C, Chieira C. Levothyroxine treatment in chronic urticaria patients associated with thyroid autoimmunity. *Allergy* 2009; 64(sup 90):12
52. Greaves M. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* not directly causative but could there be a link. *Allergy Clin Immunol Int* 2001; 13:23–6.
53. Burova G, Mallet A, Greaves M. Is *Helicobacter pylori* a cause of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl. S1):42.
54. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61:321–31.
55. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
56. Grattan C, Francis D. Autoimmune urticaria. *Adv Dermatol* 1999; 12:311–40.
57. Grattan C, Francis D, Slater N, Barlow R, Greaves M. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078–80.
58. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA2LEN Position Paper: the autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64:1256–1268.
59. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446–452.
60. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletto T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1105–10.
61. De Swerd A, Van Den Keybus C, Kasran A, et al. Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 662–667.
62. Vasagar K, Vonakis B, Gober L, Viksman A, Gibbons SJ, Saini S. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:770–6.
63. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1430–1434.

64. Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1111–4.
65. Fagiolo U, Kricsek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:567–72.
66. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, et al. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:815–21.
67. Kikuchi Y, and Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1056–62.
68. Grattan C, O'Donnell B, Francis D et al. Randomized doubleblind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143:365–72.
69. Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, et al. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:554–9.
70. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporine A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98:800–804.
71. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:705–709.
72. Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1143–1147.
73. Kaplan A, Joseph K, Maykut R, Zeldin R. Treatment of chronic autoimmune urticaria with Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:713–7.
74. Spector S, Tan R. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:190–3.
75. Dreyfus D. Observations on the mechanism of omalizumab as a steroid-sparing agent in autoimmune or chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:624–5.
76. Gomez G, Jogie-Brahim S, Shima M, Schwartz L. Omalizumab reverses the phenotypic and functional effects of IgE-enhanced Fc epsilonRI on human skin mast cells. *J Immunol* 2007; 179:1353–61.
77. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138:101–106
78. Klote MM, Nelson MR, Engler RJ. Autoimmune urticaria response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:307–8
79. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:237–242.

80. Peter D. Arkwright. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:510-11

81. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria *Allergy* 2009; 64:1427-43.

Urticária, associação a doença sistémica

Graça Loureiro

Associada às características estruturais que conferem o componente inespecífico de defesa do organismo, a pele é dotada de celularidade que constitui o sistema imunitário da pele, conferindo-lhe uma relevância na resposta imunitária a estímulos externos e também internos. Deste modo, a pele é alvo/manifestação de doenças sistémicas, designadamente exantemas das doenças virais, dermatite herpetiforme associada à doença celíaca, dermatoses associadas a fármacos. Também a urticária se pode associar ou constituir manifestação inaugural de doença sistémica.

A urticária é expressão de diferentes factores etiológicos, constituindo manifestação de doença sistémica em algumas formas de urticária crónica (UC). Pode associar-se a angioedema em 40 a 50% dos casos¹. De facto, o arsenal imunológico de que a pele é dotada, confere-lhe características de interacção com factores sistémicos, nomeadamente físicos, auto-imunológicos, infecciosos, malignidade, hormonais, alérgicos, *stress*, que poderão desencadear ou exacerbar a urticária, revelando-se como um sintoma e não a doença em si². A UC, evolui por um período superior a 6 semanas, podendo preceder em muitos anos a manifestação da doença sistémica subjacente. A imperiosidade de esclarecer o diagnóstico etiológico admite-se com facilidade, pois a correcta identificação do agente etiológico e conseqüente correcção do factor causal subjacente, permitem resolver o quadro de UC e o conseqüente enorme impacto na qualidade de vida.

No entanto, perante a simplicidade de concluir o diagnóstico de urticária, opõe-se a dificuldade em estabelecer um diagnóstico etiológico.

Urticária crónica e doença sistémica: etiologia

As causas de UC são heterogéneas^{2,4}, por vezes coexistindo vários factores etiológicos, designadamente a anafilaxia induzida por exercício dependente de alergia alimentar ou a coexistência de UC e urticárias físicas⁵.

Classicamente a etiopatogénese da UC envolvia reacções psicológicas associadas a ansiedade, alergia alimentar, ou infecção oculta⁶. Actualmente é reconhecido que as doenças sistémicas que mais frequentemente se associam a UC são a auto-imunidade, a doença tiroideia e as infecções^{2,5}.

De acordo com diferentes séries, a prevalência das causas de UC é variável: Urticária "Idiopática" – 75 a 80%; UC autoimune – 30 a 50%; Urticárias Físicas – 20 a 35%^{1,2,7-9}. Na Consulta de Urticária

e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC foram observados 156 doentes, durante o ano de 2006, com média de idades $40,4 \pm 18$ anos. A UC foi o diagnóstico em 109 doentes, cujo estudo complementar de diagnóstico exaustivo identificou os agentes etiopatogénicos como enumerado na Tabela 1¹⁰. Este estudo exemplifica a heterogeneidade das causas da UC. Em 71 dos 109 doentes com UC (65,2%) estava implicada doença sistémica, designadamente auto-imunidade (34/109), infecções (5/109) e reacções de hipersensibilidade (32/109).

Tabela 1 Casuística da Consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia – HUC, no ano de 2006¹⁰

UC n = 109	UC recorrente	21	(19,2%)	UC associada a Doença sistémica
	UC físicas	17	(15,6%)	
	UC associada autoimune			
	• TSA positivo	8	34 (31,2%)	
	• Tiroidite	15		
	• Conectivopatia	8		
	• Outros	3		
	UC associada a infecções			
	• HSV	2	5 (4,6%)	
	• <i>Candida albicans</i>	1		
• Varicela	1			
• Infecções urinárias	1			
UC associada a HS		32	(29,4%)	
Angioedema por défice de CI INH		12		
Vasculite urticariana		2		
DCA		11		
Outros		19		

Urticária crónica e doença sistémica: eventos imunopatogénicos

Diversos agentes são activadores do mastócito, célula central da imunopatogénese da urticária (Figura 1). Os eventos imunopatogénicos da Urticária crónica, descritos em capítulo anterior, desenvolvem-se em torno da activação do mastócito: mediada por IgE (alimentos, fármacos, látex e venenos, reacção habitualmente implicada na urticária aguda); mediada por auto-anticorpos ou mediada por complemento (Figura 1)^{9,11}. Também podem estar implicados mecanismos não-imunológicos, designadamente estímulos vasoactivos, alterações da via das prostaglandinas por

AINE's, alterações da via das bradicininas por IECAs e activação directa dos mastócitos, por neuropeptídeos (como a substância P), neurohormonas (como ACTH), peptídeos bacterianos (fMLP) ou ainda proteína básica do eosinófilo (MBP). A interacção bidireccional mastócito-célula T não está totalmente esclarecida na imunopatogénese da UC. A UC é pois uma doença mediada por mecanismos imunológicos. Neste contexto, Bingham propõe que a UC seja incluída no conceito de "*immune-mediated inflammatory diseases*"¹². Os eventos etiopatogénicos adstritos a este conceito incluem uma fase de iniciação da resposta imune, em que factores genéticos e factores imunológicos (extrínsecos ou endógenos) são indutores de inflamação e conseqüentemente de lesão e sintomas, que retroactivamente amplificam a resposta imune (Figura 2). No exemplo da UC, a cascata de eventos decorrente da sua desgranulação, inclui aos efeitos vasodilatadores dos seus mediadores (eritema e pápula), a resposta neurogénica (prurido), e o recrutamento de outras células inflamatórias como os linfócitos T e eosinófilos, cujo infiltrado perpetua a reacção inflamatória.

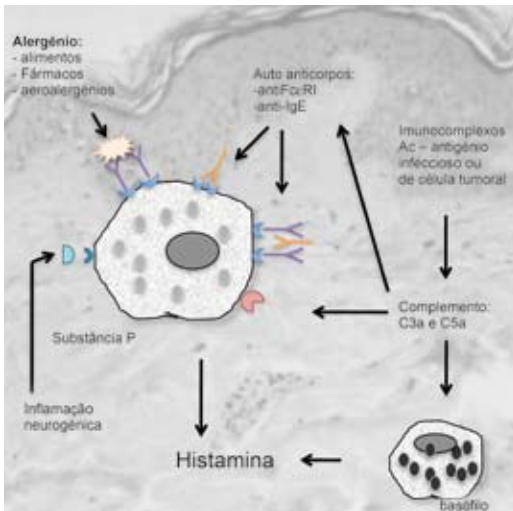


Figura 1 Eventos imunopatológicos da urticária crónica: alergénios ligam-se à IgE que o mastócito (habitualmente induz urticária aguda, raramente urticária crónica); auto anticorpos (anti-FcεRI ou anti-IgE) cuja actividade funcional é potenciada pelo C5a; imunocomplexos formados por Ac e antígeno infeccioso ou de célula tumoral activam o complemento e conseqüentemente o mastócito. A activação e conseqüente desgranulação do mastócito e do basófilo induz a libertação de histamina entre outros mediadores inflamatórios. A substância P libertada pelas fibras C, durante a inflamação neurogénica, também activa a desgranulação mastocitária.

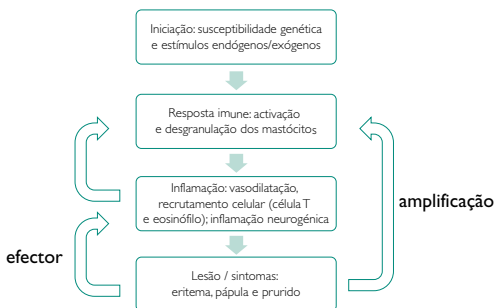


Figura 2 Urticária crónica e o conceito de “immune-mediated inflammatory diseases”¹². Os eventos etiopatogénicos incluem uma fase de iniciação da resposta imune, em que factores genéticos e factores imunológicos (extrínsecos ou endógenos) são indutores de inflamação e consequentemente de lesão e sintomas, que retroactivamente amplificam a resposta imune.

Estes eventos imunopatogénicos, descritos pormenorizadamente em capítulo anterior, serão abordadas de forma específica em cada um dos itens referidos abaixo.

I. Auto-imunidade

Classicamente, 90% dos casos de UC eram classificados como idiopáticos, no entanto documentos de consenso recentes concluem que 30 a 50% das urticárias crónicas têm causa autoimune^{2,4,9,13}. A UC associada a auto-imunidade constitui uma importante proporção de casos de UC, englobando a UC autoimune (Teste do soro autólogo positivo exclusivo), a UC associada a tiroidite (presença de Ac anti-tiroideus) e a UC associada a conectivopatia.

Pela sua relevância epidemiológica e particularidades, imunopatológicas, clínicas e terapêuticas, a UC autoimune e a UC associada a tiroidite são desenvolvidas em capítulo próprio. De salientar que a presença de auto-anticorpos anti-receptor de alta afinidade da região constante da IgE (FcεRI), na superfície dos mastócitos tem sido reconhecida como o factor etiopatogénico das urticárias autoimunes^{9,14,15}. Estes auto-anticorpos são predominantemente dos subtipos IgG₁ e IgG₃, isotipos com capacidade de fixação ao complemento, pelo que a actividade funcional destes auto-anticorpos é aumentada na presença de componentes do complemento como C5a¹⁶. Foi também descrito a presença de auto-anticorpos para o receptor de baixa afinidade da IgE (FcεRII)¹⁷. Também está documentada a presença de anticorpos anti-IgE. Também a auto-imunidade tiroideia está associada a UC, tanto em doentes com Tiroidite de Hashimoto ou Doença de Graves, como em doentes em eutiroidismo, discutindo-se que a inflamação da glândula tiróide induz activação do sistema imunológico, como descrito adiante^{2,9}.

É também reconhecida a associação clínica entre UC e doenças sistémicas autoimunes, como as conectivopatias (doenças autoimunes não específicas de órgão), a cirrose biliar primária, a anemia perniciosa, entre outras. A urticária não é sintoma frequente de conectivopatia, mas quando presente é a manifestação inicial da doença subjacente, precedendo a instalação do quadro clínico típico, cuja descrição ultrapassa o âmbito desta revisão. Os mecanismos imunopatológicos subjacentes à conectivopatia, envolvem a produção de anticorpos que reconhecem auto-antígenos presentes em diversos órgãos e tecidos, e induzem uma resposta inflamatória citotóxica, mediada por linfócitos T citotóxicos por mecanismo de hipersensibilidade tipo II (inflamação articular). Os auto-anticorpos formados induzem também lesão celular (citopenias) e podem lesar os tecidos por formação e deposição de imunocomplexos, por reacção de hipersensibilidade tipo III (vasculite). Este mesmo mecanismo fundamenta a relação entre conectivopatia e UC, em que a activação do complemento por imunocomplexos circulantes favorece a activação mastocitária. A vasculite leucocitoclástica é a lesão histopatológica mais frequentemente observada nas biópsias cutâneas destes doentes.

2. Infecção

As infecções são frequentemente reconhecidas como factor etiológico de urticária aguda, particularmente em crianças^{18,19}. Um estudo recente indica que as infecções são a causa mais frequente de urticária aguda (37%)²⁰, nomeadamente as infecções respiratórias¹⁹. De acordo com um estudo de Sackessen e col. cerca de 20 a 30% das crianças com urticária aguda por infecção progridem para UC²¹.

Apesar de diversos autores questionarem a relação entre infecções e UC^{3,22}, essa associação de causalidade é bem reconhecida^{9,19}. Kozel e col. identificaram as infecções como causa de UC em 0 a 31% dos casos²³. Recentemente num estudo que incluiu 2523 doentes com UC e TSA negativo, 7,7% dos casos eram causados por infecções²⁴. A maioria dos casos de infecções reportados na UC, estão relacionados com localizações gastro-intestinais, mas também odontológicas e otorrinolaringológicas¹⁹. Os agentes infecciosos mais frequentemente referidos são *Helicobacter pylori* (Hp), *Streptococo* ou vírus e ainda protozoários e helmintas, particularmente em áreas endémicas^{8,25}. Na Tabela 2 enumeram-se os agentes infecciosos reportados na literatura como causa de urticária.

Tabela 2 Agentes infecciosos reportados na literatura como causa de urticária/angioedema, de acordo com Wedi e colaboradores (ref 19).

Patogénio		Urticária aguda	Urticária crónica	Urticária ao frio	Angioedema
Bactérias	<i>H. pylori</i>	nd	s	s	s
	<i>Streptococcus spp</i>	s	s	nd	s
	<i>Staphylococcus spp</i>	s	s	nd	nd
	<i>M. pneumoniae</i>	s	n	s	nd
	<i>Yersinia ent</i>	nd	s	nd	nd
Vírus	Influenza	s	nd	nd	nd
	Adenovirus	s	nd	nd	nd
	RSV	s	nd	nd	nd
	CMV	s	s	s	nd
	EBV	s	s	nd	s
	Parvovirus	s	nd	nd	s
	Enterovirus	s	nd	nd	nd
	Rotavirus	s	nd	nd	nd
	Norovirus	s	s	nd	nd
	Hepatite A	s	nd	nd	nd
	Hepatite B	s	nd	s	s
	Hepatite C	nd	s	s	nd
	VIH	nd	nd	s	nd
Parasitas	<i>Plasmodium</i>	s	nd	nd	nd
	<i>Giardia lamblia</i>	nd	s	nd	s
	<i>Blastocystis hominis</i>	s	s	nd	s
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	nd	s	nd	nd
	<i>Trichinella</i>	nd	s	nd	nd
	<i>Toxocara</i>	nd	s	s	nd
	<i>Strongyloide</i>	nd	s	nd	s
Inespecificado	Rinofaringite	s	nd	nd	s
	Adenoidite	nd	s	nd	s
	Sinusite	nd	s	nd	s
	Infeção odontológica	s	s	nd	s
	Infeção urinária	s	s	nd	s

Legenda: s = identificado como causa infecciosa de urticária; nd = não descrito.

O estudo complementar diagnóstico dos doentes observados na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC, nos últimos 10 anos (Tabela 3), documentou que a infeção foi a causa de urticária em 47 doentes (65,9% do sexo feminino e 34,1% dos sexo masculino). A idade de início dos sintomas cutâneos foi aos $24,6 \pm 16,2$ anos e o tempo de evolução até ao diagnóstico foi de $4,8 \pm 10,4$ anos. As manifestações clínicas foram angioedema recorrente (21,9%), urticária aguda recorrente associada ou não a angioedema (26,8%) e UC associada ou não a angioedema (51,2%). A suspeita de relação temporal entre infeção e urticária foi referida por apenas 16 doentes (39%). Os agentes infecciosos implicados foram bactérias (51,1%), vírus (31,9%), fungos (10,6%) e parasitas (6,4%). Após a erradicação infecciosa, 22 doentes (46,8%) apresentaram remissão clínica.

Tabela 3 A infeção foi causa de urticária em 47 doentes observados na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC, no período 2000-2009

Agente infeccioso		n	%
Infeção Bacteriana	Infeções urinárias	3	51,1%
	Infeções odontológicas	2	
	Sinusite	3	
	Amigdalite crónica	16	
Vírus	Varicela	1	31,9%
	HSV 2 + HPV	9	
	HSV 1	2	
	CMV	1	
	EBV	1	
	Hepatite B	1	
Fungos	Candidíase mucocutânea	1	10,6%
	<i>Trichophytum</i>	4	
Parasitas	Parasitose intestinal	3	6,4%

2.1. Bactérias

Helicobacter pylori

Admite-se que 50% da população na maioria das regiões geográficas mundiais apresenta infecção por *Helicobacter pylori* (Hp)⁶. Esta bactéria é a principal causa de gastrite e úlcera gastroduodenal e tem um papel relevante na etiopatogênese da carcinogênese gástrica, designadamente adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT. Estão também descritas manifestações extra-gastrointestinais, designadamente cutâneas como a rosácea, síndrome de Sjögren, púrpura de Schönlein Hennoch e UC^{26,27}.

A infecção por Hp tem sido implicada na etiopatogênese da UC^{3,9,28}. Estima-se que a infecção por Hp atinja 30% dos doentes com UC⁶. Alguns autores observaram uma elevada frequência de Ac IgA e IgG anti-Hp em doentes com UC^{29,30}, embora não tenha sido demonstrada por outros³¹. Também foram descritos Ac IgE específicos para antígenos da bactéria *Helicobacter*³². Estes dados motivaram ênfase na investigação desta eventual relação entre infecção por Hp e UC, mas cujos resultados foram contraditórios. Alguns estudos demonstram que a erradicação terapêutica do Hp modificou o curso da UC, quer pela melhoria da severidade³³ ou a remissão completa³⁴⁻³⁶, não observada por outros autores^{31,37,38}. Em 2003, numa revisão dos estudos publicados acerca da eficácia da erradicação do Hp na remissão da UC, Federman concluiu que a probabilidade de a UC se resolver é maior nos doentes em que a erradicação do Hp teve sucesso, comparativamente àqueles em que o tratamento não foi eficaz³⁹. Posteriormente diferentes estudos confirmaram ou refutaram esta conclusão, pelo que o benefício da erradicação do Hp nos doentes com UC não está totalmente esclarecido⁹. A discrepância de resultados reportados na literatura acerca da infecção por Hp e da sua erradicação na etiopatogênese da UC, não permite esclarecer completamente esta questão^{3,13,15}. Diversos autores, apesar de reconhecerem que a contribuição do Hp possa ser limitada a alguns casos, sugerem a necessidade de estudo aleatorizados, multicêntricos para esclarecer a prevalência desta associação⁴⁰. Documentos de consenso recentes apontam que não existe evidência mínima da associação entre Hp e UC, pelo que não recomendam a avaliação desta infecção por rotina nos doentes com UC⁴. No entanto, alguns autores defendem que a pesquisa de Hp na UC deve ser considerada e a sua erradicação deve ser tentada, uma vez que o linfoma MALT e o adenocarcinoma gástrico estão associados a esta infecção⁹. Recentemente, Wedi e col., numa revisão da literatura, compararam os estudos publicados com resultados a favor da erradicação com os estudos cujos resultados não demonstram a eficácia da erradicação na remissão da UC, e concluíram que a erradicação do Hp favorece a evolução clínica da UC, com significado estatístico¹⁹ (Tabela 4).

Tabela 4 Taxa de remissão da Urticária crónica em doentes submetidos a antibioterapia para erradicação de infecção por Hp, e em doentes com Urticária crónica sem infecção por Hp (adaptado de Wedi e colaboradores, referência 19).

UC com infecção por Hp		UC sem infecção por Hp	P < 0,05
Hp erradicado	Hp não erradicado		
275/447 (61,5%)	43/128 (33,6%)	36/121 (29,7%)	

O debate acerca dos mecanismos patogénicos do Hp na UC tem analisado a eventual relevância de IgG, IgA e IgE específica para a bactéria, mas também a activação do complemento por componentes estruturais da bactéria (por exemplo adesinas) ou produtos libertados pela bactéria (como urease, protease, fosfolipase, citotoxinas). Estes mecanismos têm sido propostos mas não têm sido confirmados. Mais recentemente admitiu-se que o significado da relação entre a infecção por Hp e a UC, não resultaria de uma relação directa mas de uma eventual interferência na auto-imunidade^{6,19,41}, como explanado abaixo (vide Urticária e infecção: mecanismos imunopatogénicos).

Streptococcus pyogenes

A infecção por estreptococo foi identificada em 13 de 32 (40,6%) doentes com urticária aguda⁴². Num estudo publicado em 1967, 15 de 16 crianças com UC apresentavam infecções recorrentes do foro otorrinolaringológico, designadamente faringite, adenoamigdalite, sinusite e otite, por estreptococo ou estafilococo, cujo tratamento com antibioterapia conduziu à remissão da UC⁴³. A infecção bacteriana das vias aéreas superiores, designadamente da faringe, não foi sistematicamente implicada na urticária^{44,45}. Mas Wedi e col. documentam o benefício da antibioterapia na evolução de UC associada a infecções dentárias e ORL^{19,25}.

Num estudo realizado no Serviço de Imunoalergologia dos HUC⁴⁶ observámos que a infecção crónica amigdalina constituiu o factor etiológico de urticária/angioedema em 8 doentes. A propósito deste estudo, realizámos a análise retrospectiva dos doentes observados na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC, no período 2000-2009, referida acima, no qual incluímos 47 doentes com UC relacionada com infecção. Observámos em 16 doentes uma infecção crónica das amígdalas, documentada por hipertrofia amigdalina com criptas e serologia TASSO positiva (Figura 3). A Tabela 5 resume os dados demográficos e clínicos dos doentes (dados laboratoriais intercrise). A exclusão de outros diagnósticos suportam a hipótese de que este foco infeccioso crónico, subclínico, seja a causa da

urticária nesta amostra. A maioria dos doentes confirma retrospectivamente, quando questionados, a relação temporal entre urticária aguda recorrente ou exacerbação de UC e sintomas de amigdalite não febril (odinofagia e hiperémia da orofaringe). O estudo laboratorial em crise/pós-crise, em alguns doentes, documentou consumo de CIq e de CIINH e aumento do TASO. A amigdalectomia realizada em 4 doentes resolveu o quadro de urticária. Os restantes doentes mantém infecções recorrentes, mas a antibioterapia precoce instituída, condicionou evolução clínica favorável (ausência ou exacerbação ligeira da urticária).



Figura 3 Amigdalite crónica (hipertrofia amigdalina com criptas) em doente com urticária crónica

Outras bactérias implicadas na etiopatogénese da UC são reportadas pontualmente na literatura. Num estudo realizado em crianças hospitalizadas por urticária com deficiente resposta aos anti-histamínicos, foi encontrada evidência serológica de infecção a *Mycoplasma pneumoniae* em 32% das crianças. O tratamento com azitromicina permitiu uma remissão clínica mais precoce e completa da UC⁴⁷.

2.2. Vírus

Os vírus são indutores reconhecidos de lesões cutâneas, nomeadamente exantemas e urticária aguda, sendo a causa mais frequente de urticária aguda em crianças²⁰. Zuberbier sumarizou 5 estudos, concluindo que cerca de 50% das infecções respiratórias virais cursam com urticária aguda⁴⁸. São escassos os dados concludentes que relacionem as infecções virais com UC⁹ mas devem ser investigadas uma vez que uma diversidade de publicações demonstram benefício cutâneo com a erradicação da infecção^{19,25}.

Tabela 5 Dados clínicos e laboratoriais dos doentes com infecção amigdalina como causa de urticária, Serviço de Imunoalergologia dos HUC, 2000-2009

n	16%
Idade de início	21,4 ± 7,9 anos
Tempo de evolução	3,79 ± 3,2 anos
Manifestação clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Urticária crónica com angioedema 8 • Urticária aguda recorrente 6 • Angioedema recorrente 2
IgE total (UI/ml) (< 100)	146,9 ± 128,2
C3(g/l) (0,9-1,8)	1,12 ± 0,22
C4(g/l) (0,1-0,4)	0,25 ± 0,12
CIq(g/l) (0,210-0,390)	0,159 ± 0,071
CI INH(g/l) (0,296-0,360)	0,272 ± 0,066
ICCs(mg/ml) (< 5,26)	7,9 ± 6,03
TASO(UI/ml) (< 200)	320,4 ± 190,3

Infecções virais do aparelho respiratório

As infecções virais do aparelho respiratório são causas frequentes de urticária aguda, particularmente em grupos etários pediátricos^{19,22}, salientando-se o vírus parainfluenza 1, 2 e 3, o vírus sincicial respiratório, o adenovírus, o rinovírus, o vírus influenza A e B, o citomegalovírus (CMV), o *Herpes simplex* tipo 1 e o parvovírus B19^{19,49}. Também os enterovírus, habitualmente associados a exantemas febris em idades pediátricas, podem induzir urticária aguda em contexto febril associado a lesões da mucosa orofaríngea e infecção das vias respiratórias (rinofaringe, bronquite ou pneumonia), tendo sido identificados os Coxsackie A9, A16, B4 e B5 e Echo-11⁴⁹. O envolvimento das infecções respiratórias virais na UC tem sido reportado na exacerbação de UC²².

Admite-se que cerca de 5% dos doentes infectados com o vírus Epstein-Barr (EBV) manifestam urticária aguda. Formas de infecção persistente, caracterizada por doseamentos seriados de títulos elevados de IgM e vestigiais de IgG, poderão induzir UC. O tratamento com anti-retrovirais conduz a conversão serológica e remissão clínica. Foi também observada uma associação entre o EBV e urticária induzida pelo frio^{19,49}. O EBV induz frequentemente infecções assintomáticas, pelo que mesmo sem evidência clínica de processo infeccioso característico, é imperiosa a sua investigação na UC. A monitorização clínica e laboratorial da infecção por EBV deve ser rigorosa e atenta ao elevado risco de evolução para doença linfoproliferativa e neoplasias (linfoma de Burkitt e carcinoma nasofaríngeo).

Particularmente frequente são os exantemas e urticária aguda, em crianças com quadro de infecção da orofaringe, induzida por vírus, cujo tratamento com β -lactâmicos precipita um quadro de urticária. Da interacção do vírus com o fármaco, resultam reacções não imediatas, mediadas por células, que não se reproduzem com a exposição posterior ao fármaco na ausência da infecção viral. Os vírus envolvidos são os herpes vírus linfotropos designadamente o EBV, o CMV e o herpes vírus tipo 6⁵⁰.

Vírus da Hepatite A, B e C

Estão descritos casos de urticária aguda associada a hepatite viral A e B, tanto em crianças como adultos⁴⁹, sendo escassos os casos de UC induzida por estes vírus. O vírus da hepatite B (HBV) pode induzir UC na fase pré-ictérica da infecção ou em portadores do vírus⁵¹. Quanto ao vírus da hepatite C (HCV) estão descritos casos de urticária pós-transfusional associada a marcadores de seroconversão de HCV. Foi observada uma maior prevalência de infecção por HCV no grupo de doentes com UC sugerindo uma relação causal entre HCV e UC⁵². Noutros estudos não foram encontradas diferenças em relação à população geral^{8,53,54}. Numa revisão de estudos publicados, não foi encontrada relação entre infecção por vírus da hepatite e UC⁵⁵.

Virus da Imunodeficiência Adquirida (VIH)

A relação da infecção pelo VIH com UC poderá ser atribuída a reacções de hipersensibilidade à multiplicidade de fármacos utilizados nestes doentes. Foram observados alguns casos de UC ao frio em doentes com infecção por VIH^{19,56} e também angioedema induzido por este vírus⁵⁷.

Infecções ginecológicas: Virus Herpes simplex tipo 2 e Papiloma virus

A relação temporal entre infecção recorrente por vírus *Herpes simplex* (HSV) tipo 2 e exacerbação de UC foi observada em alguns casos⁵⁸. A infecção por HSV 2 é documentada por serologia, e as lesões herpéticas do colo uterino são identificadas no exame ginecológico.

O papiloma vírus (HPV) pode causar infecções das superfícies queratinizadas (condilomas das mãos e pés) e ainda epitélio anogenital. Descrevemos um caso de angioedema recorrente em doente com condilomatose vulvovaginal exuberante, submetida a vaporização laser da vulva conducente à resolução clínica do angioedema (Figura 4)⁵⁹.

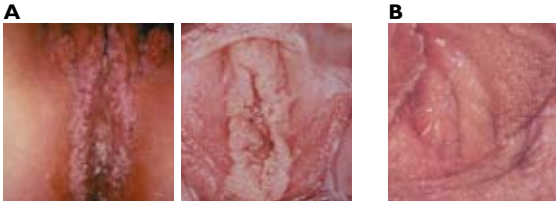


Figura 4 A: condilomatose vulvovaginal, em doente com angioedema recorrente; B: resolução das lesões após vaporização laser da vulva

Mesmo na ausência de suspeita clínica de infecção, designadamente prurido, desconforto, ardor ou leucorreia, o exame ginecológico não deve ser descurado uma vez que estas infecções podem cursar com apresentações assintomáticas ou leucorreia escassa ou desvalorizada. Documentámos em 9 doentes UC da consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC, infecção a HSV 2 (serologia IgM persistentemente positiva) e exame ginecológico sem alterações aparentes (Tabela 3). A presença de infecção concomitante por HPV foi revelada a colposcopia, a qual permitiu a identificação de lesões subclínicas. O aspecto em “empedrado” à visualização colposcópica resultou em estudo histológico com identificação de condilomas invertidos (Figura 5). O tratamento prolongado com aciclovir nestes casos seria insuficiente, pelo que a posterior destruição por laser das lesões microscópicas (HPV) do colo do útero, permitiram controlo clínico. De realçar a importância do tratamento destas infecções pelo seu potencial de malignização, estando associado a displasia cervical e cancro do colo do útero.

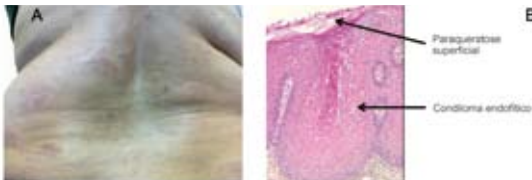


Figura 5 Doente com urticária crónica (A) e infecção por HPV sem lesões aparentes ao exame ginecológico. A colposcopia revelou lesões acetobranças com aspecto “empedrado”. O estudo histológico da biópsia do colo do útero revelou condiloma invertido (B). A exérese posterior conduziu a remissão clínica da urticária crónica.

2.3. Fungos

As infecções fúngicas têm sido implicadas na etiopatogénese da UC. O tratamento adequado de onicomicoses contribuiu para a resolução de UC³. A relação entre a *Candida albicans* e a UC tem sido apontada e baseia-se em estudos que documentam uma maior prevalência de colonização ou infecções por *Candida* em doentes com UC comparativamente ao grupo controlo, designadamente candidíase mucocutânea^{60,61} ou gastrointestinais⁶², mas não corroborado num estudo mais recente⁶³. É bem reconhecido que o fungo *Candida albicans* pode induzir reacções de hipersensibilidade de tipo I e tipo IV, que poderão estar envolvidas na etiopatogénese da UC. Deste modo, doentes com UC e sensibilização à *Candida* poderão beneficiar de tratamento com anti-fúngicos, e eventualmente imunoterapia específica⁴. Dificuldades como variações geográficas, características dos doentes e técnicas de diagnóstico, dificultam a realização de estudos aleatorizados, para esclarecer a relação entre *Candida* e UC.

Estão descritos casos de infecções por *Trichophytum rubrum* e UC, cujo tratamento com antifúngicos conduziu a remissão clínica de ambas as afecções. Na consulta de urticária e alergia cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC, foram diagnosticados dois doentes com UC por *Trichophytum rubrum* cujo tratamento com imunoterapia específica, foi primordial para a resolução clínica da infestação fúngica e da UC (Figura 6)⁶⁴.

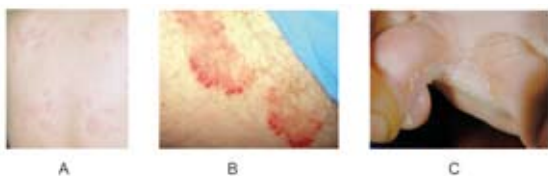


Figura 6 Doente com urticária crónica (A) e infestação por *Trichophytum*, na região inguinal (B) e nos espaços interdigitais dos pés (C).

A optimização terapêutica em casos de UC e infecção por fungos reveste-se de particularidades a salientar. Tanto os anti-fúngicos como a maioria dos anti-histamínicos têm metabolização hepática, convergindo para agressão hepática, devendo eleger-se preferencialmente a erradicação fúngica. No entanto, perante sintomatologia cutânea severa deverá seleccionar-se a cetirizina com interferência mínima no citocromo P450.

2.4. Parasitas

As parasitoses intestinais são uma causa rara mas bem reconhecida de UC⁶⁵. Num estudo epidemiológico realizado em Espanha, as parasitoses foram identificadas como a causa da UC em 5,7% dos casos⁷. Na Tabela 6 enumeram-se os parasitas que têm sido reportados como agentes etiológicos implicados na UC, habitualmente associada a sintomas gastrointestinais, em áreas endémicas^{8,9,15}, com melhoria clínica após tratamento da parasitose. Apesar de estar descrito o papel dos parasitas como factor etiopatogénico de UC^{15,65} permanece controversa essa relação²². Admite-se que a sua frequência e relevância varia em diferentes grupos e em diferentes regiões geográficas⁴.

Protozoários

Estão descritos quadros de sintomatologia cutânea associada a diarreia aguda e febre ou diarreia crónica, provocadas por *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium*⁶⁶. As manifestações extra-intestinais de blastocitose são raras e incluem artrites infecciosas ou reactivas⁶⁷ e doenças cutâneas designadamente prurido palmoplantar ou difuso e UC⁶⁸. Os casos publicados que identificam o *Blastocystis hominis* nas fezes de doentes com UC, reportam a remissão clínica coincidente com a erradicação da infecção por este parasita^{65,69}.

Helmintras

A associação entre UC e parasitoses por helmintas tem sido descrita na literatura^{19,49}, ainda que a erradicação do agente parasitário não tem sido consistentemente associado à remissão da UC³.

Entre os diversos nemátodes intestinais, o *Enterobius vermicularis* (oxiurus) foi associado a UC e o *Toxocara canis* foi referido como possível causa de UC em doentes expostos a cães⁴⁹. Num quadro de urticária crónica, foi documentado um caso de vasculite eosinofílica associada a infecção por *Trichinella*⁷⁰. O tratamento da parasitose coincidiu com a resolução da urticária. Admitem neste caso, que a vasculite seja induzida pela resposta imune exagerada ao parasita, atendendo ao reduzido número de larvas encontrado neste caso.

Quanto ao Equinococo, é classicamente reconhecida a anafilaxia provocada pela ruptura de um quisto, espontânea ou iatrogénica durante uma intervenção cirúrgica. A UC foi observada em 3 doentes com hidatidose, cuja exérese cirúrgica coincidiu com a remissão clínica⁷¹. Num estudo que incluiu 132 doentes submetidos a remoção cirúrgica de quisto hidático hepático, 6% referiam antecedentes de UC entretanto atribuída a estes parasitas⁷².

A pesquisa de parasitas nas fezes deve ser realizada de forma sistemática em doentes com UC, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais, particularmente em áreas endêmicas ou em viajantes oriundos de zonas de risco^{73,74}.

Tratamentos empíricos em doentes com UC têm demonstrado ineficácia¹³, admitindo-se que as parasitoses ocultas não são uma causa provável de UC nos países ocidentais. No entanto, observamos um doente, trabalhador rural, com angioedema recorrente, eosinofilia; IgE e IgA elevadas, sem suspeita clínica de parasitose. Um episódio de artrite asséptica do ombro associado. O estudo imunoalergológico foi negativo. O tratamento com anti-helmintas conduziu a melhoria clínica parcial. A associação terapêutica empírica de mebendazol e tinidazol acarretou remissão clínica e laboratorial completa⁷⁵.

Tabela 6 Parasitas associados a Urticária, em doentes com sintomas gastrointestinais, cujo tratamento condicionou evolução clínica favorável.

Protozoários		<i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Entamoeba</i> <i>Plasmodium</i>
Helmintas	Nemátodes	<i>Trichinella spiralis</i> <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Ancylostoma</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Loa loa</i> <i>Filaria</i>
	Trematodes	<i>Fasciola hepática</i> <i>Schistosoma</i>
	Cestodes	<i>Echinococcus</i>

2.5. Infecção e urticária: particularidades

Infecções ocultas – A relevância de infecções ocultas, como as odontológicas ou otorrinolaringológicas, permanece por esclarecer; no entanto é recomendada a sua investigação num doente com UC⁴, designadamente abscessos dentários¹⁹ e rinosinusite⁷⁶. Num estudo aleatorizado⁷⁷, esta associação não foi demonstrada mas

Wedi e col., numa revisão da literatura, encontraram pelo menos 8 casos reportados de remissão completa de UC após tratamento de infecções dentárias corroborando a experiência clínica desse grupo¹⁹. Como enumerado na Tabela 3, identificámos 2 casos de infecções odontológicas (cáries e abscesso dentário, Figura 7) e 3 casos de rinossinusite como focos infecciosos indutores de UC.



Figura 7 Urticária crónica em doente com prótese dentária e infecção documentada por estudo imagiológico (pulpite)

Angioedema – O papel das infecções no angioedema recorrente sem urticária tem sido escassamente discutido, mas Weddi e col., numa revisão da literatura, identificaram que granulomas dentários, sinusite ou infecções urinárias constituíram a causa de 27 em 776 casos de angioedema recorrente¹⁹. Em amostras populacionais pediátricas, as infecções virusais (por HSV 1, coxsackie A e B, e EBV) e hepatite B, foram causa comum de angioedema, tal como infecções bacterianas do tracto respiratório superior (otites, adenoamigdalites, sinusite), infecções urinárias e ainda, raramente, parasitoses (*Strongyloides*, *Toxocara* e *Filaria*). Dos 47 doentes observados na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC, no período 2000-2009 (estudo referido acima), o angioedema recorrente isolado foi a manifestação clínica em 21,9%.

Urticárias físicas – A relação entre infecções e urticárias físicas foi escassamente estudada, mas como se sabe o dermatografismo pode manifestar-se após uma infecção e/ou toma de β -lactâmicos. Também a urticária ao frio, em cerca de 5% dos casos, pode estar associada a infecções (sífilis, borreliose, sarampo, varicela, hepatite, mononucleose, SIDA, Hp)¹⁹, não corroborado por outros autores⁷⁸. Foi demonstrado o benefício clínico com a terapêutica infecciosa instituída⁷⁹.

2.6. Mecanismos imunopatogénicos

A relação entre urticária e infecção pode resultar em alguns casos da própria resposta imune ao microorganismo, designadamente os parasitas e os fungos. De facto, os helmintas podem induzir lesão cutânea através dos mecanismos imunopatogénicos da resposta imune contra os parasitas, como a produção de IgE e eosinofilia, e dependendo do agente, as respostas podem incluir também resposta humoral específica, resposta celular ou ainda formação de imunocomplexos e activação do complemento (Figura 8). Não está totalmente esclarecida se o elevado nível de IgE tem um papel central no aparecimento de sintomas de urticária, mas tem sido reportado a ocorrência simultânea de vasculite e parasitose, resultando de efeitos directos dos parasitas na vasculatura, ou fenómenos imunopatológicos decorrentes da resposta imunológica anti-parasitas, designadamente a deposição de Imunocomplexos e/ou lesão vascular induzida por eosinofilia^{70,80}, em analogia à artrite asséptica, exemplo de reacções de hipersensibilidade tipo III induzidas por parasitas. Quanto aos fungos, são indutores de resposta imune caracterizada por reacções de hipersensibilidade tipo I e tipo IV. Também a resposta imune exagerada ao fungo poderá explanar os eventos imunopatogénicos da UC induzida por infecção a *Candida*, por exemplo. De facto, um dos mecanismos de imunidade inata a este fungo é a opsonização por factores do complemento como o C3b, resultante da activação das vias clássica, alternativa e das lectinas (por activação directa por resíduos de manose na parede do fungo). A produção de IgE específica a *Candida* ou *Trichophyton* concorre para a activação mastocitária.

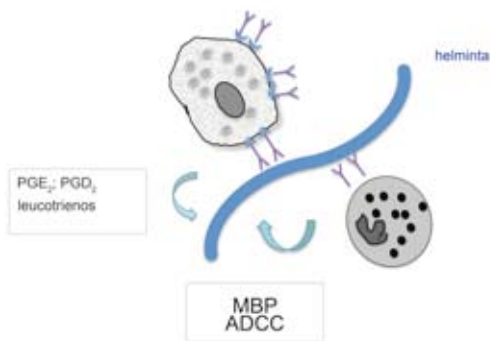


Figura 8a Resposta imune contra helmintas: produção de IgE (específica ou policlonal) com activação e desgranulação de mastócitos; quimiotaxia e desgranulação dos eosinófilos, com libertação de MBP; citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC)

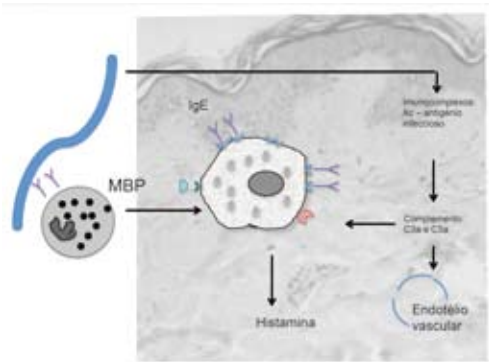


Figura 8b A activação do mastócito na Urticária crónica induzida por parasitose, poderá decorrer dos elevados níveis de IgE e/ou, depender da MBP. A formação de imunocomplexos entre IgE e antígeno do parasita poderão activar o complemento.

A generalidade dos microorganismos reportados com associação de causalidade entre a infecção e UC, como o *Streptococcus pyogenes* e os vírus, parecem induzir urticária através da formação de imunocomplexos entre o anticorpo específico e o antígeno infeccioso, com activação do complemento, à semelhança dos quadros de angioedema adquirido. Deste modo, o perfil laboratorial caracteriza-se por níveis reduzidos de C1q e C4 e, eventualmente o C1 INH, associado a aumento dos níveis de imunocomplexos circulantes. Outros mecanismos eventualmente envolvidos estão representados na Figura 9.

A interrelação entre auto-imunidade e infecções tem sido amplamente investigada, e é descrito que as infecções podem induzir e/ou exacerbar doença autoimune⁸¹⁻⁸³. O papel de agentes infecciosos em doenças autoimunes está bem definido, designadamente: EBV na etiopatogenese de doenças autoimunes como o LES, granulomatose de Wegener, síndrome Sjögren e polimiosite; HCV e tiroidite autoimune, doença *Chron* e vasculites; *Trypanosoma cruzi* e miocardite autoimune; *Toxoplasma* e cirrose biliar primária e granulomatose de Wegener; Hp e gastrite autoimune, aterosclerose, síndrome de Sjögren, síndrome de Raynaud. Os mecanismos pelos quais os patogénios podem induzir auto-reatividade foram recentemente revistos⁸¹⁻⁸³ e incluem: mimetismo molecular (epitopos do patogénio têm reactividade cruzada com epitopos do hospedeiro); *spreading* do epitopo (antígenos crípticos são expostos após reacção inflamatória tal que a imunogenicidade de auto-antígenos aumentada por inflamação mediada por infecção); activação *bystander* (activação não específica do sistema imune liberta

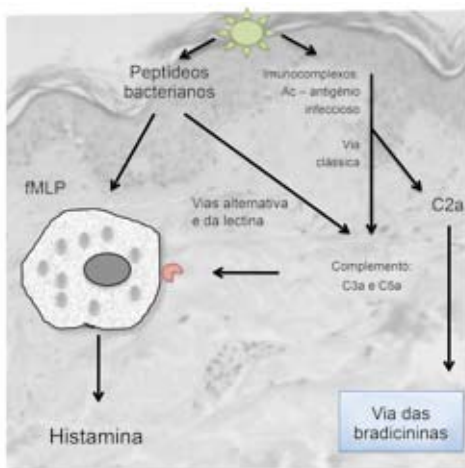


Figura 9 Urticária crônica e infecção por vírus e bactérias. Peptídeos bacterianos como fMLP podem activar directamente o mastócito; estruturas da parede das bactérias podem activar a via das lectinas; componentes bacterianos e alguns vírus activam a via alternativa do complemento. A formação de imunocomplexos entre Ac e antígeno infeccioso activa a via clássica do complemento, com consumo de $C1q$, $C3$ e $C4$. As fracções do complemento $C3a$ e $C5a$ activam o mastócito. A associação da UC a angioedema resulta da activação concomitante do sistema das bradicininas, através da fracção $C2a$ do complemento quando é activada a via clássica.

antígenos que activam linfócitos auto-reactivos); activação policlonal (ocorrendo a persistência do agente há activação constante da resposta imune por activação policlonal e proliferação células B, com produção de imunocomplexos circulantes e consequente lesão tecidual por lise directa ou resposta imune). Alguns destes mecanismos têm sido descritos em relação a infecções persistentes por Hp, estreptococo, estafilococo e yersinia^{25, 84}.

Os dados publicados sobre Hp e UC são contraditórios. O Hp também induz a expressão HLA-DR no epitélio gástrico, favorecendo que estas células se comportem como células apresentadoras de antígeno⁶. Esta possibilidade poderá esclarecer que o Hp terá um papel indirecto na etiologia da UC ao reduzir a tolerância, e consequente indução de auto-imunidade com formação de auto-anticorpos incluindo auto-anticorpos anti-Fc ϵ R1 α ^{6,9,85,87}. Outro mecanismo pelo qual a infecção por Hp poderá induzir a formação de auto-anticorpos, estará relacionado com a imunogenicidade da sua cápsula. Appelmelk e col. descreveram que a bactéria Hp, através de um mecanismo de mimetismo molecular

está directamente implicada na génese de gastrite autoimune⁸⁷. Os lipopolissacarídeos (LPS) da bactéria Hp expressam estruturas semelhantes aos antígenos Lewis y e Lewis x que ocorrem na mucosa gástrica. Na resposta imune à infecção por Hp ocorre a produção de Ac anti-Lewis, os quais esclarecem o mecanismo de auto-imunidade por mimetismo molecular entre infecção por Hp e gastrite autoimune. A bactéria Hp expressa também duas citoxinas, *cytotoxin associated protein* (cag A) e *vacuolization cytotoxin* (vac A), relacionadas com a sua patogénese¹⁹. Foram encontradas diferentes prevalências de infecção por Hp consoante a presença ou não de auto-imunidade da tiróide, tendo sido considerado que a auto-imunidade tiroideia está associada a infecção pelas estirpes CagA(+)⁸⁸. Posteriormente, Bacos e col.⁸⁵ observaram uma incidência aumentada de infecção por Hp em doentes com UC associada a tiroidite autoimune, sugerindo que em analogia ao descrito na mucosa gástrica, também o Hp poderá induzir uma resposta humoral com reacção cruzada entre os componentes da tiroide, induzindo auto-imunidade tiroideia. Como resultado da inflamação da tiróide e disrupção celular, antígenos cripticos são expostos aos sistema imune induzindo uma resposta específica a estes neo-auto-antígenos³. Admite-se neste contexto, que a infecção por Hp poderá ter um papel na indução de auto-imunidade, particularmente tiroideia, e através deste mecanismo assumir relevância na UC⁶. No entanto, o papel destes auto-anticorpos tem sido questionado na patogénese da UC por Hp, uma vez que os auto-anticorpos anti-tiroideus persistem mesmo após a remissão da UC⁸⁹. Como se sabe, os doentes com UC e teste do soro autólogo (TSA) positivo (UC autoimune) têm maior prevalência de Ac anti-tiroideus, comparativamente aos doentes com UC e TSA negativo. Foi avaliada a melhoria da UC em resposta à erradicação da Hp, consoante a positividade ou não do TSA, mas os autores não encontraram diferenças entre os dois grupos³⁴. Estes resultados não suportam a hipótese de que a auto-imunidade (TSA positivo e Ac antitiroideus) constitua um factor que possa ser modificado pela imunomodulação induzida pela infecção por Hp.

Num documento de revisão⁸², é assumida a terminologia: “*genetics-autoimmunity-infection triad*”, bem documentada para: miocardite autoimune e infecção por Coxsackie virus; febre reumática e infecção por estreptococo; crioglobulinémia e hepatite C; *Campylobacter jejuni* e síndrome Guillain-Barré. Neste contexto, Wedi e col. propõem que a infecção por Hp em indivíduos predispostos pode resultar em manifestação de auto-imunidade latente¹⁹. Outros processos autoimunes subclínicos poderão induzir activação imune conduzindo a UC³.

2.7. Diagnóstico e tratamento

Perante um doente, habitualmente jovem, com UC (ou urticária aguda recorrente), associado ou não a angioedema, a suspeita clínica de uma infecção corroborada por serologias positivas direccionam para a terapêutica adequada. Na ausência de infecção clinicamente identificada, o perfil laboratorial descrito acima (consumo de Clq e C4 e aumento dos imunocomplexos circulantes, com doseamento serológico de IgG ou IgM anti-agente infeccioso), quando documentado, e na exclusão de outras causas de UC, permite colocar a hipótese de diagnóstico de infecção, a qual deve ser pesquisada de forma minuciosa. A observação da orofaringe (cáries, hipertrofia amigdalina com criptas, rinorreia descendente, candidíase oral), e do tegumento cutâneo (micoses e condilomas) e, na mulher, o exame ginecológico minucioso com colposcopia (lesões herpéticas, candidíase e condilomatose) devem ser incluídas de forma rigorosa na avaliação clínica do doente com UC. O estudo laboratorial deve compreender leucograma, PCR, fracções do complemento, TASO e serologias. Obviamente o tratamento deve ser dirigido à erradicação do agente infeccioso, que quando conseguida é habitualmente coincidente com a remissão da urticária.

3. Urticária e hipersensibilidade

A urticária constitui a manifestação mais constante dos quadros de anafilaxia, no entanto a etiologia alérgica da urticária é sobreestimada.

A reacção de HS tipo I deve ser considerada em quadros de urticária aguda, designadamente reacções alérgicas a fármacos e alimentos¹⁵, sendo consensual que estes agentes são uma causa rara de UC^{4,15,86,90}. Tem sido reportado que a sensibilização a alimentos e aeroalergénios atinge 26 a 64% dos doentes com UC mas sem relevância clínica⁹¹. Num estudo que incluiu 172 doentes com UC, foi observada uma prevalência de sensibilização a ácaros de 34,9%, mas apenas 3,3% dos doentes tinham sintomas de urticária induzida por alergénio⁹².

Na consulta de Urticária e Alergia Cutânea do Serviço de Imunoalergologia dos HUC¹⁰, foram documentadas reacções de hipersensibilidade em 32 (29,4%) doentes, designadamente a aeroalergénios, alimentos, fungos e látex, o que reflecte a abordagem diagnóstica exaustiva implementada nesta consulta.

Hesselmar e col. descrevem que doentes sensibilizados a bétula apresentam UC induzida pelo consumo de alimentos com reactividade cruzada⁹³.

A história natural de alergia ao látex sugere uma evolução progressiva de sintomas ligeiros e localizados a áreas de contacto até formas generalizadas e graves, como a anafilaxia. Em contexto de risco, doentes com UC devem ser investigados acerca da eventual sensibilização/alergia ao látex.

Como descrito atrás, as infestações por fungos induzem resposta imune por mecanismos de hipersensibilidade tipo I e tipo IV, subjacentes ao quadro de UC. A documentação de reacção mediada por IgE a fungos, impõe abordagem terapêutica incluindo imunoterapia específica o que possibilita controlo clínico da UC⁶⁴.

Tem sido também reportado a relação entre UC e *Anisakis simplex*, um parasita do peixe, cujas larvas afectam o homem através da ingestão de peixe cru. A anisakíase alérgica manifesta-se como urticária, angioedema ou anafilaxia em contexto de ingestão alimentar de peixe cru ou mal-cozinhado, mediada por reacções de hipersensibilidade tipo I ou III. Foram detectados Ac IgG₄ anti-*Anisakis* em doentes com UC⁹. Num estudo⁹⁴ realizado em 101 doentes com UC, foi observada uma elevada frequência (35,2%) de sensibilização a este parasita, mas apenas 14,9% relacionaram a urticária com ingestão de peixe cru. No *follow-up* de 18 meses, os doentes que fizeram evicção de peixe não mostraram evolução clínica mais favorável do que aqueles que não fizeram evicção.

Outros mecanismos de HS podem estar envolvidos na etiopatogenia da UC. Os fármacos, que raramente são causa de UC, têm potencial de induzir a activação do mastócito através de diversos mecanismos: mediado por IgE, mediado por imunocomplexos formados por IgG e antígenos do fármaco e mediado por células. Os β -lactâmicos são exemplo da heterogeneidade de reacções imunológicas com manifestação clínica como urticária aguda. Alguns fármacos activam directamente o mastócito através da inibição da ciclooxigenase, como os AINEs, sendo frequentemente confirmada a relação temporal entre a toma do fármaco e a urticária aguda.

Os IECA são fármacos que interferem na via das bradicininas, e que frequentemente estão associados a angioedema recorrente. Outros fármacos como os inibidores dos receptores da angiotensina (ARA), AINES, narcóticos e contraceptivos orais podem induzir angioedema recorrente associado a urticária⁹⁵.

4. Outras doenças sistémicas associadas a urticária

4.1. Distúrbios endócrinos

Tanto o hiper como o hipotiroidismo, e a auto-imunidade tiroideia em eutiroidismo são frequentemente reportados em doentes com UC^{2,9}, como desenvolvido em capítulo anterior. A prevalência desta associação varia de 14 a 33%^{85,96}. Ac anti-tiroideus têm sido observados em cerca de 27% dos doentes com UC⁹. Tem sido descrito que o tratamento médico e/ou cirúrgico, coincidiu com resolução da UC³. O mecanismo fisiopatológico proposto admite que a inflamação da glândula tiróide desempenhe um papel central no início e propagação da UC³. A inflamação da glândula tiroideia, induzida por auto-imunidade (Ac anti-peroxidase e Ac anti-tiroglobulina) ou infecções (como descrito para o Hp), exerce um papel central na etiopatogenia da UC. Como descrito acima, resultante da inflamação da glândula e disrupção celular, os neo-auto-antígenos celulares expostos ao sistema imune induzem uma resposta imune induzindo a libertação de citocinas reduzindo o limiar de activação dos mastócitos. Alguns doentes com auto-imunidade tiroideia também têm Ac anti-FcεRI⁹⁷, pelo que alguns autores sugerem que a presença de Ac anti-tiroideus é apenas um marcador de auto-imunidade, suportado pelo facto de que outros auto-anticorpos como Ac anti-nucleares, Ac anti-células parietais ou Ac anti-factor intrínseco poderão coincidir^{2,12}. A resposta imune envolverá outros mecanismos de resposta imune, hipótese suportada pela ausência de correlação entre os níveis de Ac e a expressão clínica. A supressão glandular diminui a produção glandular, com conseqüente repouso, e conseqüentemente redução da actividade inflamatória glandular e libertação de antígenos, diminuindo a estimulação do sistema imunológico². A duração óptima do tratamento não está definida, mas foi proposto que a remissão da UC poderá ser atingida com 3 a 6 meses de tratamento de frenação glandular⁹⁸. Num estudo realizado na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea dos HUC, foram incluídos 27 doentes com UC associada a tiroidite em eutiroidismo, com média de idades de $39,4 \pm 13,1$ anos e duração de evolução clínica de $4,5 \pm 7,8$ anos. Vinte doentes foram submetidos a frenação glandular com levotiroxina durante 1 ano, que implicou eficácia clínica traduzida pela diminuição dos scores de sintomas de urticária e também diminuição dos níveis de auto-anticorpos, com significado estatístico quando comparado com os 7 doentes exclusivamente tratados com anti-histamínicos⁹⁹.

Outro aspecto não totalmente esclarecido, é a influência das hormonas sexuais femininas na UC. É bem reconhecido que a urticária é mais prevalente nas mulheres, com um *ratio* 4:1^{2,7}. A elevada prevalência de auto-imunidade, no sexo feminino e na UC poderá

explicar este predomínio, no entanto não se pode excluir a influência de factores hormonais. Têm sido observadas alterações cíclicas na actividade da doença, em relação com níveis hormonais. Ainda que raras, a dermatite autoimune à progesterona e a dermatite autoimune aos estrogénios são entidades bem identificadas, com sintomatologia cíclica coincidente com níveis hormonais, descritas em capítulo próprio.

Também o uso de contraceptivos tem sido reportado como indutor de UC¹⁰⁰.

Os androgénios secretados pela suprarenal, a diidroepiandrosterona (DHEA) e o seu composto sulfato (DHEA-S), foram recentemente implicados na resposta inflamatória⁵. Kasperska-Zajac e col. observaram níveis significativamente baixos de DHEA-S circulante em doentes com UC, quando comparados com controlos saudáveis, admitindo que estes níveis reduzidos resultariam de stress crónico¹⁰¹. Estes dados não são conclusivos, mas reflectem alterações hormonais que poderão influenciar o curso da UC.

4.2. Urticária e neoplasia

A deficiência de Inibidor C1 esterase (C1 INH) adquirida (AAE), clinicamente indistinguível do angioedema hereditário (HAE), surge depois da 4ª década de vida, em doentes sem antecedentes familiares de angioedema, associado a doenças linfoproliferativas (tipos 1) ou associado à presença de auto-anticorpos anti-C1-INH (tipo 2), estando também descritas formas *overlap*^{95, 102}. As doenças linfoproliferativas mais frequentemente associadas ao AAE são o linfoma não-Hodgkin (20%) e a gamapatia monoclonal (35%). Neoplasias não hematológicas também têm sido descritas como associadas a AAE, pelo que recentemente se classifica o angioedema adquirido em: AAE tipo 1 associado a doenças linfoproliferativas ou síndromes paraneoplásicas, e AAE tipo 2 associado a doenças autoimunes incluindo auto-anticorpos anti-C1-INH⁹⁵. Também têm sido reportados casos de AAE associados a uma enorme variedade de doenças, designadamente doenças autoimunes e Síndrome anti-fosfolipídico primário ou secundário¹⁰³.

O perfil laboratorial caracteriza-se por níveis baixos de C1 INH, C4 e C1q, sendo que o baixo nível de C1q diferencia o AAE do HAE. Admite-se que, na presença de patologia neoplásica, imunocomplexos (ac anti-idiotipo ligado à imunoglobulina ou ac-anti moléculas tumorais) ou a interacção com a superfície da célula tumoral, possam activar a fracção C1 do complemento, com consumo de C1q e C1 inibidor e consequente consumo de C3 e C4, resultando em angioedema (Figura 10). O tratamento da doença subjacente poderá conduzir à resolução do quadro clínico e laboratorial do angioedema adquirido, ainda que por vezes

as alterações laboratoriais possam persistir com evolução clínica assintomática.

Outro mecanismo fisiopatológico bem definido é a deposição vascular desses imunocomplexos (Figura 10). Estando descritos casos de vasculite urticariana associados a carcinoma nasofaríngeo, linfoma de células B, carcinoma de células renais, adenocarcinoma do cólon, mieloma e carcinoma broncogénico¹⁰⁴⁻¹⁰⁹.

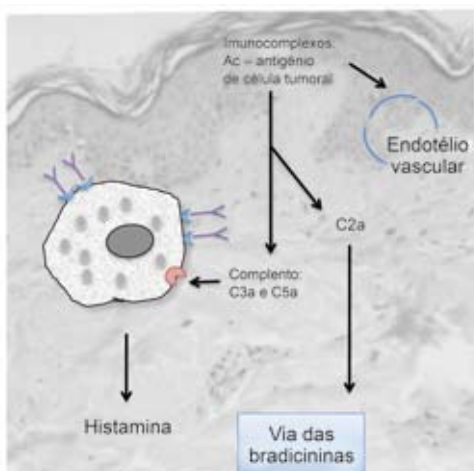


Figura 10 Urticária crônica e neoplasia: imunocomplexos formados por Ac e antígeno de célula tumoral activam o complemento e conseqüentemente o mastócito. Ocorre activação concomitante da via das bradicininas. A deposição de imunocomplexos poderá induzir vasculite.

A relação entre UC e doença neoplásica também está reportada na literatura, designadamente neoplasias do tubo digestivo, pulmão e do sistema hematológico. Apesar de um estudo epidemiológico realizado na Suécia ter concluído que a UC não está estatisticamente associada com a doença maligna¹¹⁰, esta interrelação tem sido suportada pela publicação de casos de UC em que o diagnóstico e tratamento da doença neoplásica, particularmente as do sistema hematológico conduziu à remissão da UC^{1,111,112}. Nestes casos, os imunocomplexos poderão ser responsáveis pela activação do mastócito cutâneo induzindo UC, através de uma cascata de eventos imunopatológicos como decorrem no angioedema adquirido.

Recomendações prévias para pesquisar neoplasias na presença de UC, foram recentemente modificadas baseadas na ausência de casuísticas que suportem a associação entre doenças malignas e UC não devendo ser pesquisadas por rotina na ausência de quadro clínico sugestivo^{4,8,22,62}. No entanto, a gravidade e prognóstico de doença neoplásica subjacente, devem impelir o clínico a pesquisar esta entidade nosológica uma vez que estão descritos casos que ilustram que o prurido isolado, a urticária e o angioedema estão incluídos num vasto número de dermatoses que constituem os síndromes paraneoplásicos cutâneos, sendo bem reconhecido que os síndromes paraneoplásicos podem constituir a forma de apresentação de doenças neoplásicas, precedendo o seu diagnóstico¹¹³.

Perante um doente com UC (ou urticária aguda recorrente), associado ou não a angioedema, a suspeita clínica de uma neoplasia direcciona para a terapêutica adequada. Na ausência de suspeita clínica, o perfil laboratorial caracterizado por consumo de Clq e C4 e aumento dos imunocomplexos circulantes, impõe a pesquisa exaustiva de doença neoplásica, particularmente em grupos etários mais avançados. Alterações no leucograma, VS aumentada, anemia não explicada, devem direccionar para o estudo de patologia neoplásica ou linfoproliferativa, incluindo marcadores tumorais, imuno-electroforese e doseamento de β_2 -microglobulina. A anamnese minuciosa e o exame objectivo exaustivo, com particular relevância na pesquisa de adeno e/ou organomegalias, são imperiosos no critério dos exames imagiológicos a seleccionar. Obviamente o tratamento deve ser dirigido à terapêutica da patologia tumoral de base.

5. Urticária e Imunodeficiências Primárias

A urticária não está tipicamente presente no quadro de angioedema hereditário (AEH), no entanto alguns doentes podem manifestar formas ligeiras e de curta duração de urticária¹⁰². Smith Jorge e col. descrevem um caso de AEH diagnosticado na infância ao qual se associou posteriormente, um quadro de urticária de pressão retardada, cuja concomitância será explicada pela participação das cininas em ambas as entidades nosológicas¹¹⁴.

Altschul e col. apresentaram 6 casos de UC como forma de apresentação de IDVC¹¹⁵. Todos os doentes negavam história de infecções e o estudo laboratorial documentou défice de IgG, IgA e IgM, conduzindo ao diagnóstico de IDVC. A terapêutica substitutiva com imunoglobulinas associou-se a remissão completa da UC em 4 dos 6 doentes. Um caso semelhante foi reportado por Duffy e col.¹¹⁶.

Estes casos pontuais reportados na literatura salientam a importância de um estudo complementar exaustivo perante um doente com UC, uma vez que a correcta identificação do agente etiológico é fundamental para a instituição precoce e adequada de terapêuticas específicas de cada entidade nosológica, algumas raras e/ou com prognóstico reservado, contribuindo também para a evolução favorável da UC, designadamente a remissão completa.

6. Urticária e doenças raras/formas pouco frequentes

A UC também pode ser manifestação de doenças raras^{22,95,117}. A Tabela 7 enumera essas doenças sistémicas que pela sua raridade são descritas em capítulo próprio.

Tabela 7 Urticária e doenças raras	
Carácter heredo-familiar	Criopirinopatias <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome auto-inflamatório familiar ao frio (FCAS) • Síndrome Muckle-Wells (MWS) • NOMID, previamente denominado CINCA
	Outros síndromes auto-inflamatórias <ul style="list-style-type: none"> • Febre familiar Mediterrânica • Síndrome de Hiper-IgD • Deficiência de C3b inactivador • Síndrome periódico associado ao receptor TNF • Síndrome de Blau
Sem carácter heredo-familiar	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Schnitzler • Síndrome de Gleich • Angioedema não episódico associado a eosinofilia • Síndrome de Clarkson

7. Urticária e distúrbios psico-emocionais

O doente com UC frequentemente expressa frustração decorrente da sua dificuldades em aceitar esta alteração da sua auto-imagem, bem como perante a impossibilidade em identificar e/ou excluir um agente causal. Adicionalmente, a gravidade e/ou duração da UC, ampliam o enorme impacto negativo que a UC tem na qualidade de vida. De salientar que a duração da UC, é estimada em 3 a 5 anos de duração média, sendo que cerca de 20% dos doentes têm sintomas com duração de 10 anos^{1,2}. Tem sido descrito que os doentes com UC reportam a mesma redução na qualidade de vida que os doentes que aguardam coronarioplastia¹¹⁸.

A UC pode deste modo constituir um factor indutor de stress. Mas o stress é também um factor envolvido na etiopatogénese da UC (figura 11). O stress tem sido descrito como um factor de exacerbação da UC, e tal como outras doenças inflamatórias da pele, designadamente a dermatite atópica, psoríase, eczema seborreico, líquen plano, a UC sofre deterioração em resposta ao stress^{5,119}. Perante stress, ocorre distúrbio do equilíbrio dinâmico que envolve processos neuroendócrinos, resultando em exacerbação da doença, o que por si vai induzir mais stress, com activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, e dos sistemas simpático e parassimpático¹²⁰. Em resposta ao stress, ocorre libertação de neurohormonas (CRH, ACTH, prolactina e glucocorticóides) e neuropéptidos como a neurotrofina *nerve growth factor* (NGF).

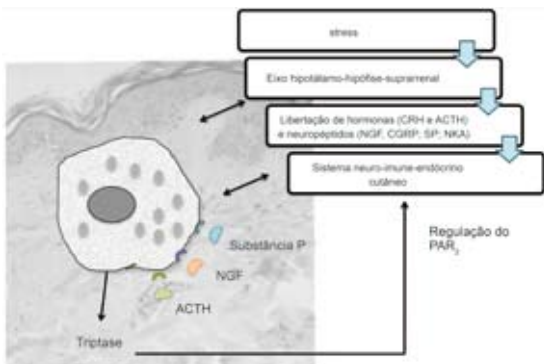


Figura 11 O mastócito como célula central no sistema neuro-imune-endócrino cutâneo. A activação das vias nervosas centrais e periféricas libertam neurohormonas e neuropéptidos que activam e induzem a desgranulação do mastócito. Os mediadores libertados como a triptase e citocinas activam as células neuronais periféricas retroactivamente.

O NGF é um mediador da resposta ao *stress*, sendo responsável pela activação de células neuronais e favorecendo a interrelação entre células neuronais e imunes, designadamente a maturação, sobrevivência, proliferação e desgranulação dos mastócitos, via o receptor de alta afinidade neurokinina I (NK₁R) da SP¹²¹⁻¹²³. A activação central, além da libertação de NGF, induz libertação neuronal periférica de CGRP, SP e NKA, com consequente dilatação arteriolar e extravasão capilar. A SP induz também a activação e desgranulação dos mastócitos. A triptase libertada é responsável por um *feedback* positivo nas terminações nervosas fomentando a libertação de mais neuromediadores^{122,124}. A intervenção do mastócito não se limita a esta participação na inflamação neurogénica, mas constitui uma interface mais ampla, interligando a pele e o sistema neuro-imune-endócrino^{122,123,125}. Durante a resposta ao *stress*, os mastócitos cutâneos desempenham um papel central bidirecional no sistema neuro-imune-endócrino^{5,119}. Há evidências recentes, que o sistema neuroendócrino local cutâneo, interfere numa importante ligação cérebro-pele¹¹⁹. O *stress* crónico induz inflamação cutânea através da modulação deste eixo neuro-imune-endócrino, que constituirá o equivalente periférico do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal¹²¹. A pele é dotada de uma inervação densa e intrincada, na qual numerosos neurotransmissores, neuropéptidos e neurotrofinas estão presentes localmente, e actuam tanto como alvo, como factor efector de resposta ao *stress*¹²². Estes neuromediadores também têm origem nas células cutâneas. Neste contexto, o mastócito é a célula central na inflamação neurogénica atendendo à sua localização de proximidade com vasos e terminações nervosas. Nesta interface complexa, ocorre recepção de sinais de activação por mensageiros do *stress* neuroendócrino (CRH, NGF, SP), gerados sistémica e localmente. Consequentemente ocorre activação dos mastócitos com libertação dos mediadores pré-formados e neoformados. As proteases libertadas activam o *proteinase-activated receptor* (PAR) (regulado positivamente pela triptase) dos neurónios das fibras C, com consequente activação e libertação de SP¹¹⁹. As citocinas produzidas e libertadas pelas células cutâneas, durante a inflamação neurogénica periférica, constituem estímulos inflamatórios endógenos que vão modular a resposta do SNC nos seus três níveis (hipotálamo, hipófise e suprarrenal), pelo que o mastócito detém um papel central nas vias de adaptação ao *stress*.

Num estudo recente, foi encontrada uma associação entre UC e fibromialgia (70% dos 126 doentes com UC apresentam fibromialgia)¹²⁶. A hipótese que suporta esta associação, são os dados epidemiológicos que demonstram a comorbilidade entre fibromialgia e doenças inflamatórias cutâneas, como a psoríase e o LES, e também a UC. Haverá uma via fisiopatológica comum, que será a inflamação neurogénica. A fibromialgia é uma síndrome

caracterizada por dor generalizada crónica associada a distúrbios do sono, cefaleias, cólon irritável e alterações do humor. Recentemente foi proposto que a fibromialgia representa uma síndrome dolorosa neuropática, em que a dor representa uma disfunção do sistema nervoso, designadamente das vias anti-nociceptivas descendentes cujas biópsias revelaram achados sugestivos de inflamação neurogénica¹²⁷.

Baseado no exposto, admite-se que as doenças inflamatórias da pele, como a UC, envolvam disfunções deste sistema neuro-imune-endócrino de interacção cérebro-pele. Neste contexto é fácil inferir que, clinicamente, sejam exacerbadas pelo *stress* e se encontrem associadas a distúrbios psico-emocionais.

Foram observados elevadas taxas de depressão e redução nos *scores* de vitalidade e saúde mental, em doentes com UC quando comparados com controlos¹²⁸. A UC foi também associada a redução severa da qualidade de vida, correlacionado com depressão e ansiedade¹²⁹. Dados recentes sugerem que morbilidade do foro psiquiátrico está associada a UC, sendo um problema frequente em doentes com UC¹²⁸⁻¹³⁰. Estima-se que 50% dos doentes com UC apresentem pelo menos um distúrbio psiquiátrico, e alguns autores observaram uma maior prevalência destes distúrbios (depressão, ansiedade, distúrbio obsessivo-compulsivo, alterações da personalidade) em doentes com UC quando comparado com grupo controlo¹²⁹⁻¹³⁰. Ainda que a maioria dos doentes com UC demonstre ansiedade ou depressão, também a alexitimia está associada a UC, sendo actualmente reconhecido que doentes com este distúrbio apresentam alterações na actividade simpática com repercussões no sistema neuro-imune-endócrino¹³¹. A avaliação psicológica/psiquiátrica deverá ser incluída na abordagem diagnóstica e terapêutica do doente com UC, para estabelecimento de estratégias terapêuticas pretendendo melhores *performances* de eficácia.

8. Vasculite urticariana

Estima-se uma prevalência de 1 a 10%^{3,9}, tendo sido diagnosticada em 70 de 367 (19%) doentes consecutivos observados na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea dos HUC¹³².

Clinicamente indistinguível da UC a vasculite urticariana é uma entidade nosológica independente que se define pela conjugação de critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos¹³³.

A apresentação clínica é em tudo semelhante às formas crónicas recorrentes (eritema, pápula e prurido, com prova de dígito-presão positiva, sem lesão residual e duração inferior a 24h, embora com recrudescência), embora se documentem *scores* clínicos de maior gravidade e resposta insuficiente aos anti-histamínicos H1,

mesmo em regimes de associação. A existência de centro claro é menos frequente e a área de pápula apresenta, frequentemente, uma tonalidade pseudoviolácea¹³³.

Analiticamente, o estudo complementar é negativo. A avaliação geral incluindo leucograma, ionograma, função renal, enzimologia hepática, bilirrubinas, VSG e proteinograma são normais. A exclusão de outras causas de urticária e de compromisso sistêmico associado é fundamental: as determinações de imunoglobulinas séricas, frações de complemento (incluindo C3, C4, C1q, C1-INH e CH50), PCR e serologias virais, marcadores reumáticos, doseamentos hormonais da tiróide e anticorpos antitiroideus, anticorpos antinucleares encontram-se dentro dos parâmetros da normalidade. O estudo alergológico alargado, incluindo aeroalergénios e alergénios alimentares é negativo.

A maior gravidade das lesões e a insuficiência da resposta aos anti-histamínicos, associada a estudo analítico normal, impõe a suspeita clínica de vasculite. O estudo histológico revela vasculite leucocitoclástica, normocomplementémica linfocitária (Tabela 8)¹³³. A observação em técnica de hematoxilina/eosina permite a confirmação da agressão vascular (Figura 12). A imagem típica resulta da presença na derme superior de um infiltrado perivascular denso e/ou intenso de linfócitos e mononucleares, hemorragia perivascular focal com extravasamento de eritrócitos, edema e vacuolização endotelial e graus variáveis de necrose da parede. A presença de linfócitos intramurais é frequente, mas a deposição de fibrina nas áreas justavasculares não é condição exigível ao diagnóstico. Tal como na urticária crónica recorrente, observa-se um número aumentado de mastócitos, exibindo diferentes graus de heterogeneidade em colorações com azul de toluidina.

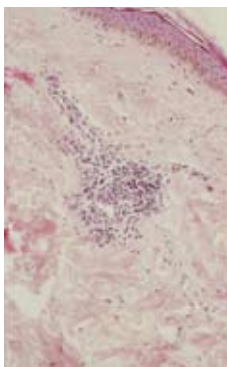


Figura 12 Histologia de pele com coloração hematoxilina-eosina (x200). Vasculite urticariana linfocitária normocomplementémica.

Tabela 8 Critérios histológicos da vasculite urticariana linfocitária normocomplementémica

- Infiltrado perivenular desno e intenso de linfócitos e mononucleares
- Localização preferencial à derme superficial
- Edema e vacuolização endotelial
- Hemorragia perivascular focal
- Agressão endotelial variável

O estudo complementar de diagnóstico abrangente como referido acima, é importante porque a vasculites, podem ser manifestação de doença sistémica subjacente, designadamente conectivopatias (LES, Síndrome de Sjogren), infecções (hepatite B ou C), doença inflamatória intestinal, crioglobulinémia ou linfoma^{3,9,15,134,135}. Nestes casos podem estar presentes sintomas sugestivos de doença sistémica, designadamente artralgias, dor abdominal, entre outros. O estudo laboratorial revela hipocomplementémia (redução de Clq, CH50, C2 e C4) e presença de imunocomplexos circulantes³.

O diagnóstico de vasculite urticariana deverá restringir-se, exclusivamente, a doentes que cumpram todos os critérios clínicos de urticária crónica recorrente, em que não existam factores desencadeantes reconhecidos e que exibam características particulares no estudo histopatológico. A apresentação clínica revela maior gravidade das lesões e menor resposta aos anti-histamínicos.

Num estudo realizado no Serviço de Imunoalergologia dos HUC, foram incluídos 51 doentes com vasculite urticariana, linfocitária e normocomplementémica. Foi comparada a resposta clínica e histológica à sulfassalazina, metilprednisolona, cetirizina e dapsona¹³⁶. Nos 15 doentes sob sulfassalazina durante 16 semanas, na dose de 1500mg/dia repartidas em 3 tomas, foi observada a remissão dos sintomas em 14. A terapêutica foi bem tolerada, segura e permitiu uma regressão histológica. No final do período terapêutico, verificou-se, ainda, uma efectiva modulação da população celular da derme, a qual reverteu para um perfil normal, idêntico ao observado em pele de indivíduos saudáveis. De facto, a sulfassalazina permitiu nestes doentes uma reversão para histologias normais, nomeadamente ausência de agressão vascular e redução drástica do infiltrado celular (Figura 13).

A sulfassalazina é a terapêutica de eleição no tratamento da vasculite urticariana normocomplementémica linfocitária. A terapêutica com sulfassalazina deverá ser iniciada sob antihistamínicos, particularmente, nos primeiros dias quando é frequente uma exacerbação das lesões^{132,136}.

Em suma, o diagnóstico da vasculite urticariana, linfocitária normocomplementémica é, basicamente, um diagnóstico histológico sustentado nos critérios clínicos de urticária crónica. Por definição, não se trata de uma forma de UC, mas é clinicamente indistinguível, habitualmente mais grave e cujo tratamento de eleição é a sulfassalazina. O correcto diagnóstico e tratamento é imperioso no controlo clínico destes doentes.

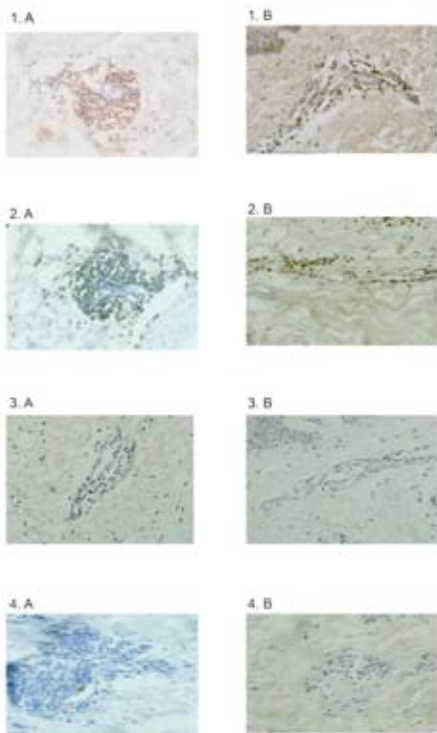


Figura 13 Aspectos histológicos antes (A) e após (B) terapêutica com sulfassalazina. Imunohistoquímica, em fragmento de biópsia com técnica de avidina-biotina-HRP, com anticorpos monoclonais (Dako ®), x200.

1.A e 1.B marcação anti-CD3.

2.A e 2.B marcação anti-CD45RO.

3.A e 3.B marcação anti-CD20.

4.A e 4.B marcação anti-CD15.

9. Comentários finais

Como descrito, os diversos estudos referidos na literatura apresentam dados dispersos sobre a etiologia da UC. É consensual que a auto-imunidade constitui a causa mais prevalente de UC, e que os alimentos e os fármacos raramente são causa de UC. Relativamente a infecções por Hp os dados publicados na literatura são contraditórios, persistindo estudos em curso com o objectivo de esclarecer a relevância etiopatogénica desta bactéria na UC, a qual poderá contribuir de forma indirecta através de indução de auto-imunidade. Quanto a outras infecções, classicamente reportado o seu papel, estão descritos casos em que a relação causal definitiva não é encontrada. A correlação temporal entre a infecção e a UC e a resolução da UC com a erradicação infecciosa suportam esta associação de causalidade. Também a malignidade, classicamente indicada como causa de UC, carece de casuísticas que suportem a sua relevância na UC, pelo que documentos de consenso recentes excluem a avaliação complementar diagnóstica destas patologias, na ausência de suspeita clínica, correndo o risco grave, na nossa opinião, de descurar o diagnóstico precoce de neoplasias ultrapassando a oportunidade de tentar uma evolução favorável de doenças de prognóstico reservado, frequentemente manifestadas como síndrome paraneoplásico.

Baseado nos consensos mais recentes⁴, estará indicado pesquisar auto-imunidade e doença da tiróide. Inúmeros casos de UC com causa identificável e tratável ficarão deste modo classificados como UC recorrente (“idiopática”). A abordagem diagnóstica deve ser abrangente, pois factores como o impacto na qualidade de vida, os custos directos e indirectos do tratamento da UC, a eficácia e segurança de terapêuticas exclusivamente sintomáticas, decorrentes desse diagnóstico “definitivo” não deverão resignar o clínico a excluir apenas as causas mais prováveis da UC. De salientar que, mesmo na ausência de sintomatologia associada sugestiva, a UC em muitos casos precede a conectivopatia, a doença linfoproliferativa, o distúrbio endócrino, ou associa-se a infecção por vezes oculta. Um exame objectivo minucioso é fundamental, com particular atenção à inspecção da cavidade orofaríngea (hipertrofia amigdalina com criptas, cáries dentárias, candidíase oral), inspecção do tegumento incluindo intertrigos e unhas, palpação de gânglios periféricos ou organomegalias. O estudo complementar de diagnóstico deve ser abrangente a todos estes agentes etiológicos eventuais. A identificação do agente causal deve ser analisada minuciosamente, conciliando os dados epidemiológicos e os dados clínicos e laboratoriais em cada doente, o que acarreta uma abordagem terapêutica mais adequada e completa, facilitando uma evolução mais favorável da UC.

A casuística hospitalar exemplifica esta metodologia diagnóstica e terapêutica, justificando a menor prevalência de UC recorrente (21/109 (19,2%), comparativamente a outras séries.

A identificação do(s) factor(es), em cada doente, é pois imprescindível, atendendo a que o correcto e adequado tratamento da UC, como referido, deve incidir em intervenções terapêuticas direccionadas para a causa subjacente. Só desta forma se consegue alcançar o controlo da UC, tanto na vertente do seu impacto na qualidade de vida, como na estratégia terapêutica (minimizar os efeitos adversos e eliminar o recurso desnecessário a corticoterapia ou imunossupressão).

Bibliografia

1. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-72.
2. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:1-10.
3. Schocket AL. Chronic urticaria: Pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:90-5.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
5. Młynek A, Maurer M, Zalewska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:433-7.
6. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39, 777-87.
7. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (S2):21-6.
8. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria – aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004;64:2515-36.
9. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria. A review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:9-21.
10. Machado D, Pereira C, Ribeiro C, et al. Casuística da consulta de urticária e alergia cutânea, Imunoalergologia – HUC, no ano de 2006. *Rev Port Imunoalergologia* 2007; 15 (S2):22.
11. Greaves M, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007;33:134-43.
12. Bingham CO. Immunomodulatory approaches to the management of chronic urticaria: an immune-mediated inflammatory disease. *Current Allergy and Asthma Reports* 2008; 8:277-87-
13. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 465-74.
14. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:433-8.
15. Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Inter Med J* 2008;38:852-7.
16. Marsland AM. Autoimmunity and complement in the pathogenesis of chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:265-9.
17. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonR1/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:1599-607.
18. Huang S-W. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatal* 2009; 50: 85-7.
19. Wedi B, Raap U, Wieczorek A, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009,5:10.
20. Kulthanan K, Chiawsirikajon Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26:1-9.

21. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatric Dermatology* 2004;21:102-8.
22. Khan DA. Chronic urticaria: Diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:439-46.
23. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16.
24. Gregoriu S, Rigopoulos D, Katsariu A, et al. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg* 2009; 13:198-203.
25. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
26. Franchesci F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:325-34.
27. Hernado-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Ur J Dermatol* 2009;19:431-44.
28. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82.
29. Hizal M, Tuzan B, Wolf R, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39:443-5.
30. Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G, Kalaby L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003;58:663-7.
31. Hook-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, Kosunen TU. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic urticaria? *Acta Derm Venereol* 2000;80:425-6.
32. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatological diseases. *Helicobacter* 2001;6:60-5.
33. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:255-8.
34. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative auto-logous serum skin test. *Helicobacter* 2007;12:567-71.
35. Liutu M, Kalimo K, Leino R, Uksila J, Kalimo H. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *J Dermatol Treat* 1998;9:31-3.
36. Ribeiro C, Calado G, Machado D, et al. Urticária crónica e infecção por *Helicobacter pylori* – caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16(S1): 53-4.
37. Hellmig S, Troch K, Ott SJ, Schwarz T, Fölsch UR. Role of *Helicobacter pylori* infection in the treatment and outcome of chronic urticaria. *Helicobacter* 2008;13:341-5.

38. Moreira A, Rodrigues J, Delgado L, Fonseca J, Vaz M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic idiopathic urticaria? *Allergol et Immunopathol* 2003;31(4):209-14
39. Federman DG, Kirsner 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.
40. Daudén E, Jiménez-Alonso I, García-Díaz A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *International Journal of Dermatology* 2000;39:446-52.
41. Greaves M. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* – not directly causative but could there be a link. *Allergy Clin Immunol Int* 2001;13:23-6.
42. Schuller DE, Sharon M, Elvey MD. Urticaria aguda asociada a infección estreptocócica. *Pediatrics* (ed esp) 1980;9:177-82.
43. Buckley RH, Dees SC. Serum immunoglobulins. 3. Abnormalities associated with chronic urticaria in children. *J Allergy* 1967;40:294-303.
44. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Traieb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319-23.
45. Voss MJ, Edward J, O'Connell, Hick JK, Smith TT. Association of acute urticaria in children with respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 69(1 Pt 2): 134.
46. Loureiro G, Calado G, Pereira C, et al. Urticária e angioedema como manifestação de amigdalite crónica. *Rev port Imunoalergologia* 2007; 15(S2):23.
47. Wu CC, Kuo HC, Yu HR, Wang L, Yang KD. Association of acute urticaria with *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:134-9.
48. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
49. Bilbao A, García JM, Pocheville I, et al. Urticaria en relación con infecciones *Allergol immunopathol (Madr)* 1999;27:73-85.
50. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124-33.
51. Loureiro G, Tavares B, Pereira C, Chieira C. Urticária crónica em portador de Vírus de Hepatite B. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;3:324.
52. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:195-8.
53. Llanos F, Raison, Peyron N, Meunier L, Ducos J, Meynadier J. Hepatitis C infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1998;4:646.
54. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case control study. *Arch Dermatol* 1999; 135:1335-9
55. Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006, 30:25-9.
56. Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *Br J Dermatol* 1993;129:465-7.

57. Rodrigues Alves R, Branco Ferreira M, Barbosa M. Angioedema como forma de apresentação da infecção HIV. *Rev Port Imunoalergologia* 2005; 3:324.
58. Zavar V, Godse K, Sankalecha S. Chronic urticaria associated with recurrent genital herpes simplex infection and success of antiviral therapy – a report of two cases. *Int J Infect Dis* 2009; (in press)
59. Loureiro G, Pereira C, Figueiredo Dias M, Tavares B, Chieira C. Condilomatose vulvar e angioedema labial recorrente. *Rev Port Imunoalergologia* 2002;10:242.
60. Henseler T. Mucocutaneous candidiasis in patients with skin diseases. *Mycoses* 1995;38 (Suppl. 1):7-13.
61. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Chronic mucocutaneous candidiasis revisited. *Allerg Immunol* 2001;33:229-32.
62. Grattan C, Powell S, Humphreys F, et al. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-14.
63. Ergon MC, Ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. *Candida* spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2007;32:740-3.
64. Machado D, Pereira C, Loureiro G et al. Imunoterapia específica a *Tricophyllum mentagrophytes* na urticária crónica. A propósito de dois casos clínicos. *Rev Por Imunoalergologia* 2007; 15 (S2): 22-3.
65. Gupta R, Parsi K. Chronic urticaria due to *Blastocystis hominis*. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47: 117–119
66. Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, et al. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. *J Parasitol* 2003;89: 490-492
67. Lakhnani S, Cohen SB, Fleischmann RM. Reactive arthritis from *Blastocystis hominis*. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 251–253
68. Valsecchi R, Leghissa P, Greco V. Cutaneous lesions in *Blastocystis hominis* infection. *Acta Derm Venereol* 2004;84:322-3.
69. Micheloud D, Jensen J, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Angioedema crónico e infección por *Blastocystis Hominis*. *Rev Gastroenterol Perú* 2007;27:191-3.
70. Renner R, Fleck A, Schubert S, et al. Chronic urticaria and angioedema with concomitant eosinophilic vasculitis due to *Trichinella* infection. *Acta Derm Venereol* 2008;88:78-9.
71. Boyano T, Moldenhauer F, Mira K, Joral A, Saiz F. Systemic anaphylaxis due to hepatic hydatid disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:158-9.
72. Safioleas M, Misiakos E, Manti C, Katsikas D, Skalkeas G. Diagnostics evaluation and surgical management of hydatid disease of the liver. *World J Surg* 1994;18:859-65.
73. van Dellen RG, Ottensen EA, Gocke TM, Neafie RC. Loa loa. An unusual case of chronic urticaria and angioedema in the United States. *JAMA* 1985; 253:1924-5.
74. Ramírez-Olivencia G, Bru Gorraiz FJ, Rivas González P, Lago Núñez M, Herrero Mendonza MD, Puente Puente S. Skin diseases and tropical medicine. Results from a prospective study (2004-2007). *Rev Clin Esp* 2009; 209:527-35.

75. Loureiro G, Loureiro C, Carrapatoso I, Tavares B, Chieira C. Parasitose no idoso. A propósito de um caso clínico Rev Port Imunoalergologia 2002;10:247.
76. Jirapongsananuruk O, Sangacharoenkit P, Pongpreuksa S, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Is silent sinusitis a cause of chronic urticaria in children? Asian Pac J Allergy Immunol 2009; 27:103-6.
77. Goga D, Vaillant L, Pandraud L, Mateu J, Ballon G, Beutter P. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1988;89:237-5.
78. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1405-11.
79. Kranke B, Mayr-Kanhausen S, Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. Contact Dermatitis 2001;44:57-8.
80. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. Asian Pac J Allergy Immunol 2009;27:95-102.
81. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. J Autoimmun 2005; 25(Suppl):74-80.
82. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity – friends or foes? Trends Immunol 2009;30:409-14.
83. Cooke A. Infection and autoimmunity. Blood Cells Mol Dis 2009; 42:105-7.
84. Wedi B, Liekenbrocker T, Kapp A. Persistent bacterial infections and serum activity in chronic urticaria – role of molecular mimicry? Allergologie 2001; 24:480-90.
85. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol 2003;42:613-5.
86. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:363-8.
87. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, et al. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. Infect Immun 1996;64:2031-40.
88. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. Int J Dermatol 1998;37:515-9.
89. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. Allergy 2005;60:256-8.
90. Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1146-50.
91. Kulthanan K, Jiamton S, Rutnin N, Insawang M, Pinkaew S. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. J Dermatol 2008;35:330-5.

92. Kulthanan K, Wachirakaphan C. Prevalence and clinical characteristics of chronic urticaria and positive skin prick testing to mites. *Acta Derm Venereol* 2008;88:584-8.
93. Hesselmar B, Eriksson B, Aberg N. Urticaria is associated with birch-pollen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:692-5.
94. López-Saéz MP, Zubeldia JM, Caloto M, et al. Is Anisakis simplex responsible for chronic urticaria? *Allergy Asthma Proc* 2003;24:339-45.
95. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:11-6.
96. Rhyal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:16-20.
97. Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144: 217-25.
98. Rumbyrt JS, Schocket AI. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:215-23.
99. Machado D, Pereira C, Tavares B, et al. Levothyroxine treatment in chronic urticaria patients associated with thyroid autoimmunity. *Allergy* 2009;64 (S90):12.
100. Arowojolu AO, Ladipo AO. Nonmenstrual adverse events associated with subdermal contraceptive implants containing norgestrel and levonorgestrel. *Afr J Med Med Sci* 2003;32:27-31.
101. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in atopic allergy and chronic urticaria. *Inflammation* 2008;31:141-5.
102. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-S131.
103. Széplaki G, Varga L, Szépvölgyi A, et al. Acquired angioedema associated with Primary Antiphospholipid Syndrome in a patient with Antithrombin III Deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:164-8.
104. Wang CC, Chen MJ, Ho HC, et al. Urticarial vasculitis and dermatomyositis in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Cutis* 2003; 72:399-402.
105. Calvo-Romero JM. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Postgrad Med* 2003; 49:252-3.
106. Ducarme G, Rey D, Bryckaert PE, et al. Paraneoplastic urticarial vasculitis and renal carcinoma. *Prog Urol* 2003; 13:495-7.
107. Lewis JE. Urticarial vasculitis occurring in association with visceral malignancy. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:345-7.
108. Hight AS. Urticarial vasculitis and IgA myeloma. *Br J Dermatol* 1980; 102:355-7.

109. Jamison SC, Brierre S, Sweet J, Boisblanc B. A case of precocious emphysema and lung cancer in a woman with a history of hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Chest* 2008;133:787-9.
110. Sigurgeirsson B. Skin disease and malignancy. An epidemiological study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;178:1-110.
111. Dibbern DA, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: An overview. *Immunol Allergy Clin North* 2004;24:141-62.
112. Clore L, Stafford C. Chronic urticaria as a presenting sign of hairy cell leukemia. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:51-5.
113. Tavares B, Pereira C, Loureiro G, Chieira C. Prurido cutâneo, urticária e angioedema como manifestações de neoplasia. *Rev Por Imunoalergologia* 2005;3:323-4.
114. Smith Jorge A, Duarte Dortas Junior A, Oliveira Rodrigues Valle S, Tavares França A. Hereditary angioedema and chronic urticaria: is there a possible association? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19:327-8.
115. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:664-5.
116. Smith AA, Humphrey J, McAuley JB, Tharp MD. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: S40-S41.
117. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JS. Autoinflammatory diseases. Clinical and genetic advances. *Arch Dermatol* 2008;144:392-402.
118. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
119. Arck PC, Paus R. From the Brain-Skin Connection: The neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13:347-56.
120. Marques-Deak A, Cizza G, Sternberg EM. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Mol Psychiatry* 2005;10:239-50.
121. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006;12:1697-704
122. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the "brain-skin connection". *Trends Immunol* 2006;27:32-9.
123. Maurer M, Metz M. The status quo and quo vadis of mast cells. *Exp Dermatol* 2005;14:923-92.
124. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biró T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest dermatol* 2006;126:1705-18.
125. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:563-8.
126. Torresani C, Bellafiore S, de Panfilis G. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:389-92.

127. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia is a neuropathic pain syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:827-8.
128. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:29-33.
129. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, et al. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:36-40.
130. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Psychosom Res* 2008;64:225-9.
131. Willemsem R, roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *International Journal of Dermatology* 2008;47:903-10.
132. Pereira C. Vasculite urticariana. In *Urticária. Imunopatologia, clínica e terapêutica*. Eds Celso Pereira. Permanyer Portugal 2001;147-160.
133. Pereira C, Todo Bom A, Julião M, et al. Fenotipagem linfocitária na vasculite urticariana. *Rev Port Imunoalergologia* 1995;3:77-83.
134. Davis MDP, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:183-213.
135. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24-31.
136. Pereira AC, Julião MJ, Loureiro C, et al. Avanços terapêuticos na vasculite urticariana linfocitária normocomplementémica. *Rev. Port. Imunoalergologia* 1997; 4:183-98.

Urticária física

Mário Morais Almeida

Urticária física

Mário Morais Almeida

I. Introdução

As urticárias físicas, grupo heterogéneo de urticárias crónicas, são desencadeadas, em indivíduos susceptíveis, pela exposição a estímulos ambientais que actuam directamente na pele: térmicos, como o frio ou o calor; a radiação solar e mecânicos, como a fricção, a pressão ou a vibração. Pelas suas particularidades, devem ser bem caracterizadas, distinguindo-as quer das formas espontâneas, quer de outras urticárias indutíveis, como é o caso da urticária colinérgica ou da urticária aquagénica, no passado classificadas dentro deste mesmo grupo¹.

A prevalência exacta das urticárias físicas é desconhecida, constituindo no entanto 10 a 30% de todas as formas de urticária crónica. Em 1969, Champion et al.², efectuaram uma revisão de 559 casos de urticária crónica encontrando uma frequência de 17% nesta amostra; percentagens superiores, de 20 a 30%, foram mais recentemente referidas por Orfan et al. e por Humphreys e Hunter^{3,4}.

A classificação das urticárias físicas está representada na Tabela I. O dermatografismo sintomático é a forma mais frequente; a urticária ao frio e a urticária de pressão retardada representam, respectivamente, até 5 e 2% de todas as urticárias crónicas. As formas mais raras, com uma incidência estimada inferior a 1%, correspondem às urticárias solar, vibratória e ao calor.

A coexistência ou o aparecimento sequencial de mais que um tipo de urticária física no mesmo indivíduo é frequente. As urticárias físicas podem também associar-se com outros tipos de urticária crónica, espontânea e/ou indutível. Foi demonstrado por Poon et al.⁵, que a associação de urticária física com outras formas de urticária crónica, interfere muito significativamente com a qualidade de vida destes doentes, tendo como referência a já comprometida qualidade de vida dos doentes com urticária crónica espontânea. Implicações em termos de actividade profissional, escolar e recreativa, são igualmente muito perturbadoras⁵.

Tabela 1 Classificação das urticárias físicas: sub-grupos e desencadeantes

Urticárias Físicas: Subgrupo	Factor Desencadeante
Dermatografismo sintomático	Pressão mecânica.
Urticária de contacto ao frio	Contacto com água, ar, sólido frio.
Urticária de pressão retardada	Pressão vertical sustentada.
Urticárias de contacto ao calor	Contacto com água, ar, sólido quente.
Urticária solar	Radiação electromagnética solar: ultravioleta A, B e /ou luz visível.
Urticária vibratória / Angioedema	Vibração.

Apresentam algumas características particulares, comuns entre si: são clinicamente quantificáveis (estímulos mensuráveis) e reprodutíveis, com testes de provocação bem definidos (indução com o estímulo físico desencadeante), facilitando o seu diagnóstico e permitindo a monitorização da terapêutica. Têm habitualmente resolução espontânea em meses a anos (média aproximada de 5 anos), excepto nas formas familiares; afectam maioritariamente adultos jovens, sendo menos frequentes em idade pediátrica; são habitualmente de etiopatogenia desconhecida⁶.

O estímulo físico levará à activação e desgranulação dos mastócitos, implicando a libertação de mediadores vasoactivos (tais como histamina, PGD2 e PAF). O mecanismo inicial permanece por esclarecer, sugerindo-se quer uma actuação directa, por mecanismo desconhecido, quer por mediação imunológica (IgE, IgM ou IgG), tendo sido identificados factores plasmáticos que podem transferir passivamente a sensibilidade a indivíduos normais em algumas formas de urticária física⁶.

As urticárias físicas são suspeitadas e identificadas, fundamentalmente, pela história clínica. Com raras excepções, as lesões de urticária e/ou angioedema desenvolvem-se nas áreas da pele expostas, poucos minutos após a aplicação do estímulo físico, ainda que possam ocorrer de forma generalizada a toda a área corporal ou com manifestações sistémicas associadas; por regra remitem espontaneamente, em poucas horas, embora formas mais duradouras possam ocorrer. As formas retardadas (adquiridas ou familiares) frequentemente constituem problemas de diagnóstico, uma vez que não existe uma associação causal imediata entre a aplicação do estímulo e a ocorrência da clínica^{6,7}.

Sintomas extra-cutâneos podem ocorrer em algumas destas urticárias (ao frio, de pressão retardada e solar), condicionando ocasionalmente formas clínicas graves, potencialmente fatais, realçando a importância de um correcto diagnóstico destas entidades, embora a maioria das apresentações clínicas sejam ligeiras a moderadas⁷.

Sistematizando, o diagnóstico baseia-se na história clínica, com identificação do agente físico desencadeante, comprovando-se pela positividade dos testes de provocação, conforme resumido na Tabela 2, os quais devem ser sempre realizados^{1,7}. No entanto, pela possibilidade da ocorrência de reacções sistémicas graves no curso dos testes de provocação, estas provas devem ser feitas apenas quando se reúnem adequadas condições de qualificação profissional e técnicas, nomeadamente com acesso a recursos de reanimação⁷.

Como referido, atendendo a que podem existir várias formas de urticária no mesmo indivíduo, deverão ser efectuados todos os testes que possam ser relevantes para a situação clínica em estudo.

Na avaliação efectuada, elegendo como preferenciais as zonas da pele que não estiveram afectadas recentemente, devem ser sempre indicados os estímulos utilizados, detalhadamente caracterizados (dimensão, temperatura, condições do ambiente, entre outros), o tempo e/ou intensidade de aplicação, o início e a duração das lesões, o tamanho real das pápulas e dos eritemas obtidos, sempre que possível transcritos para um suporte permanente (mais frequentemente para adesivo e/ou suporte digital) e, finalmente, o registo de outros sinais ou sintomas concomitantes, locais ou sistémicos, tal como referência a eventuais condições terapêuticas sob as quais o indivíduo estava sujeito quando o teste foi efectuado⁷. Medicação que interfira com os testes deverá ser interrompida, como é o caso dos anti-histamínicos; no entanto, no seguimento regular destas condições, poderá justificar-se a realização dos testes com a medicação em curso para avaliar a sua eficácia^{1,6,7}.

O aparecimento das lesões, pápulas e/ou angioedema, é geralmente rápido, com excepção da urticária retardada de pressão, na qual o angioedema, profundo, caracteristicamente sem pápulas, pode surgir até 12 horas após o estímulo. A possibilidade da ocorrência de manifestações sistémicas deve ser sempre considerada^{6,7}.

Obedecendo a estas orientações, será possível graduar as reacções obtidas, nomeadamente avaliando o limiar de estimulação, individual para cada caso, permitindo a sua correlação com a gravidade clínica, bem como possibilitando estudar, quer a história natural, quer o efeito da intervenção terapêutica⁷.

Em alguns casos, apesar da suspeita clínica e da optimização de procedimentos, os testes são negativos, podendo ser repetida a aplicação de estímulos em tegumento previamente afectado por lesões. Mesmo assim, numa percentagem reduzida, as lesões de urticária física podem não ser reproduzidas⁷.

Tabela 2 Testes de diagnóstico das urticárias físicas (adaptado de Mageri M, et al⁷).

Urticária	Teste Diagnóstico
Dermatografismo sintomático	<p>Teste de riscar da pele, no dorso ou na face anterior do antebraço, com espátula ou estilete de ponta romba; idealmente com uma pressão de 36 g/mm², possível de obter com dispositivo de precisão – dermatógrafómetro.</p> <p>Leitura após 10 minutos.</p>
Urticária ao frio	<p>Teste do cubo de gelo, na face anterior do antebraço ou no abdómen (aplicação de um cubo de gelo, 0 a 4°C, no antebraço, por um período de tempo de 5 minutos).</p> <p>Leitura após 10 minutos.</p> <p>Teste de imersão em água fria (imersão da mão em água fria, 5 a 10°C, até 10 minutos).</p> <p>Teste de riscar em ambiente frio (para diagnóstico de dermatografismo dependente do frio).</p>
Urticária ao calor	<p>Calor local, aplicação de fonte de calor/cilindro com água quente, 45°C, na pele da face anterior do antebraço, durante 5 minutos).</p> <p>Leitura após 10 minutos.</p>
Urticária retardada de pressão	<p>Suspensão local de pesos, usando peso de 7Kg, ou superior, com alça de 3cm aplicada no ombro durante 15 minutos; em alternativa, cilindros com 1,5cm de diâmetro e 2,5Kg ou com 6,5cm de diâmetro e 5Kg, aplicados no ombro, na coxa, no dorso ou na face anterior do antebraço, durante 15 minutos. Em alternativa, aplicação do dermatógrafómetro a 100 g/mm², numa das regiões referidas, durante 70 segundos.</p> <p>Leitura cerca de 6 horas após o teste.</p>
Urticária vibratória	<p>Vibração local, aplicação de estímulo vibratório, por vortex ou diapasão, na face anterior do antebraço, durante 10 minutos a 1000 rpm (rotações por minuto).</p> <p>Leitura após 10 minutos.</p>
Urticária solar	<p>Exposição a luz de pequenas áreas da pele, com 1cm², no dorso ou nádega, a vários comprimentos de onda – UVA 6 J/cm² e UVB mJ/cm² e luz visível, durante 10 minutos.</p> <p>Leitura após 10 minutos.</p>

Nota: se com o teste for obtida uma resposta positiva (pápula, com ou sem prurido/angioedema), recomenda-se actualmente a pesquisa do limiar ou valor limite desencadeante do estímulo, importante para avaliar a actividade da doença e a resposta ao tratamento.

2. Urticária induzida por estímulos mecânicos

2.1. Dermatografismo sintomático

Dermatografismo, que poderá afectar globalmente 2 a 5% da população, significa “escrever na pele”, podendo ser o estímulo um trauma mínimo como rascar, esfregar, coçar ou pressionar a pele, obtendo-se a lesão típica de pápula e eritema. Martorell e Sanz, em Espanha, encontraram uma prevalência de dermatografismo de 24%, em 238 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 14 anos, mas apenas cerca de 40% das crianças com teste positivo evidenciavam sintomas após a estimulação⁸.

O dermatografismo sintomático (sinónimos: urticária *factitia* ou urticária dermográfica), com resposta imediata ao estímulo (de 1 até aos 5 minutos), com a duração de 10 a 15 minutos, poupa, habitualmente, a superfície palmar e plantar, a região genital e o couro cabeludo, constitui a forma mais prevalente de urticária física, devendo ser diferenciado do dermatografismo simples, no qual ocorre a formação de pápula mas sem prurido, não requerendo tratamento⁷.

O dermatografismo ou dermatografismo pode então ser simples (assintomático, não pruriginoso, persistindo por meses a anos e não necessitando de terapêutica) ou pode ser sintomático, apesar de tudo menos frequente, caracteristicamente sem angioedema, sendo por vezes secundário: iatrogénico (penicilina, famotidina, ácido acetilsalicílico, codeína), infeccioso (parasitas ou fungos), relacionado com a mastocitose sistémica (urticária pigmentosa) ou, finalmente, por picada de insecto, sendo estas formas mais frequentes em adultos jovens. Podem ainda existir formas retardadas e intermédias, surgindo 1 a 8 horas após aplicação do estímulo, com resolução em 4 a 48 horas, podendo constituir um subtipo da urticária retardada de pressão e sendo por vezes precedidas de lesões imediatas^{1,6,7}.

Um atributo que permite diferenciar as formas simples das formas sintomáticas, consiste na determinação dos limiares de excitabilidade, relacionados com a pressão, significativamente inferiores para os casos com clínica necessitando de intervenção terapêutica.

Este tipo de urticária física pode associar-se quer à urticária crónica espontânea, quer à urticária colinérgica e à urticária ao frio.

Para além das lesões características, têm sido descritas formas variantes a nível da morfologia, nomeadamente o dermatografismo colinérgico, o dermatografismo vermelho, o dermatografismo folicular e o dermatografismo branco, típico dos doentes atópicos, neste caso também sem qualquer relação com o dermatografismo sintomático.

Excepcionalmente têm sido descritas formas de dermatografismo dependente do frio e associado a outras urticárias físicas. Foi referido um caso familiar⁶.

Em alguns doentes tem sido proposta uma patogénese imunológica (presumivelmente mediada por IgE), baseada no facto de em doentes sintomáticos ser possível transferir passivamente a sensibilidade a indivíduos saudáveis. Após a realização do teste de diagnóstico foram já documentados aumentos da concentração de histamina sérica⁶.

O diagnóstico baseia-se na realização do *scratch* teste (na prática clínica consistindo no riscar perpendicular da pele com uma espátula ou estilete de ponta romba), exercendo uma pressão variável de 20 a 160 g/mm², idealmente de 36 g/mm², aplicada com dispositivo de precisão (dermografómetro, disponível comercialmente: HTZ Limited, Vulcan Way, Reino Unido), o qual consiste numa ponta fixada a uma mola, cuja pressão pode ser calibrada. No caso de se utilizar o dermografómetro, recomenda-se a estimulação em 3 linhas paralelas com cerca de 10cm de comprimento, com pressão de 20, 36 e 60 g/mm², na face anterior do antebraço ou no 1/3 superior do dorso^{1,7}.

A positividade do teste, lida aos 10 minutos, traduz-se no aparecimento de pápula pruriginosa, após aplicação de um estímulo de 36 g/mm² ou inferior. A gravidade das reacções positivas deve ser avaliada quer pela pressão exercida, quer pela largura da pápula obtida, Figura 1. O tempo de avaliação, ou de leitura, será aos 10 minutos para as formas imediatas, 30 minutos a 2 horas para as formas intermédias e 4 a 6 horas para as apresentações retardadas.



Figura 1 Dermatografismo aos 10 minutos após *scratch* com espátula de madeira.

A terapêutica assenta na utilização de anti-histamínicos não sedativos com acção nos receptores H_1 , sendo por vezes associado o quetotifeno ou os bloqueadores dos receptores H_2 , estes últimos com resultados que levam a questionar a sua indicação. O controlo do prurido consegue-se habitualmente, sendo a melhoria do edema apenas parcial. Aguardam-se estudos controlados que avaliem o efeito do aumento sequencial da dose dos anti-histamínicos não sedativos, com doses quadruplas como o proposto na urticária crónica recorrente ou na urticária de contacto ao frio^{6,9}.

A utilização do dermografómetro, permitindo avaliações quantitativas, deve ser também recomendada na monitorização da resposta ao tratamento⁷.

2.2. Urticária de pressão retardada

A urticária de pressão retardada, descrita pela primeira vez por Urbach (1949), poderá ser responsável por 1 a 2% de todas as urticárias físicas, embora se considere que possa estar bastante sub-diagnosticada, devendo por isso ser sistematicamente inquirida a sua sintomatologia e consequentemente pesquisada, nos doentes com urticária crónica espontânea^{7,10}.

Caracteriza-se pelo aparecimento de urticária e de angioedema doloroso, habitualmente algumas horas após aplicação mantida de pressão mecânica localizada, podendo interferir muito com as actividades quotidianas dos indivíduos afectados, frequentemente adultos jovens, sendo considerada a forma de urticária física mais incapacitante^{6,7,9}.

Constitui uma excepção dentro do grupo das urticárias físicas, pela maior profundidade de envolvimento cutâneo (derme profunda e tecido celular sub-cutâneo), pelo aparecimento tardio após o estímulo e pela característica deficiente resposta à terapêutica anti-histamínica. Co-existe frequentemente com formas de urticária crónica espontânea. Foi descrita uma forma de urticária de pressão imediata, relacionada com síndromes hipereosinofílicas, distinguindo-se pela boa resposta à terapêutica com anti-histamínicos.

No referente à patogénese, esta permanece não esclarecida parecendo no entanto existir uma intervenção predominante de outro tipo de mediadores para além da histamina, nomeadamente leucotrienos e cininas, passando ainda pela intervenção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6), tal como se verifica o aumento da expressão de E-selectina, de VCAM e de TNF- α , que poderão ser conjuntamente responsáveis, quer pelas queixas dolorosas ou em queimadura, quer pela fraca resposta à terapêutica anti-histamínica, realçando a eficácia dos fármacos anti-inflamatórios e do montelucaste^{6,10,11}.

Mecanismos não imunológicos poderão estar igualmente envolvidos na estimulação dos mastócitos. A frequente identificação de auto-anticorpos, permite considerar que mecanismos de auto-imunidade possam ser responsáveis por uma percentagem indeterminada destes quadros clínicos⁶.

Foram descritos casos esporádicos que relacionam a urticária de pressão retardada com alergia alimentar, não mediada por IgE, tal como uma percentagem significativa destes doentes não toleram ácido acetilsalicílico/anti-inflamatórios não esteróides^{6,7}.

Os aspectos clínicos estão reportados na Tabela 3.

Tabela 3 Características clínicas do doente com urticária de pressão retardada

- idade média: 33 anos (5 a 63 anos), com predomínio no sexo masculino;
- lesão: urticária e edema difuso, doloroso;
- início: resposta retardada, entre 6 a 8 horas (variando de 30 minutos a 24 horas);
- localização habitual: mãos, pés (andar), tronco e nádegas (sentar);
- reacções sistémicas: frequentes - febre, artralgias em até 50% dos casos;
- duração: média 36 horas (variável de 14 a 86 horas);
- resolução: 3 a 9 anos (máximo 40 anos).

Como referido, o diagnóstico efectua-se através da suspensão local de pesos, calibrados, em três ou mais zonas do corpo, habitualmente no ombro, ou nas regiões médias da coxa ou do antebraço, durante 10 minutos, efectuando-se a monitorização às 6 horas, mas idealmente deverá esta ser feita de um modo mais regular, aos 30 minutos, 3, 6 e 24, por vezes até às 48 horas, necessitando de ser obtida a colaboração do paciente^{1,7}. Em alternativa pode-se recorrer à aplicação de dermatógrafómetro calibrado, ajustado a uma pressão de 100 g/mm², durante 70 segundos, exercendo pressão perpendicular à pele⁷.

A resposta positiva caracteriza-se pelo aparecimento de pápula, eritematosa, dolorosa ou com sensação de queimadura, que pode, nas formas graves, ultrapassar a área de estimulação, Figuras 2 e 3. Tal como nas outras urticárias, a pápula obtida deve ser marcada e transferida para um suporte permanente, através de adesivo, para comparações futuras e avaliação da eficácia da terapêutica.

No curso da realização do teste diagnóstico podem ocorrer respostas rápidas (até 3 horas após a aplicação do estímulo), o que poderá traduzir a existência de urticária crónica espontânea ou de dermatografismo sintomático (fenómeno de Kobner).



Figura 2 Urticária de pressão na área de flexura.



Figura 3 Urticária de pressão. Teste positivo após colocação de um peso de 2.5Kg sobre uma superfície corporal de 1cm² durante 15 minutos.

O tratamento baseia-se fundamentalmente na utilização de corticoterapia sistémica, por vezes de longa duração, com doses de 10 a 30mg de prednisolona ou de metil-prednisolona, em dias alternados, podendo ser ponderado o uso de ciclosporina, quando forem necessários cursos muito prolongados de corticóides sistémicos, obviando-se a ocorrência dos efeitos adversos da corticoterapia⁹. A aplicação tópica de corticóides de alta potência em áreas localizadas, poderão ser eficazes, nomeadamente por diminuírem localmente o número de mastócitos⁶.

É bem conhecida que a eficácia dos anti-histamínicos, nas doses convencionais, não é significativa, para além do controlo das queixas mais superficiais, sendo frequentemente necessária a sua utilização devido aos quadros de urticária crónica espontânea associados⁹. A duplicação ou mesmo a quadruplicação da dose dos anti-histamínicos não sedativos, podem melhorar a resposta ao tratamento, embora esta possa ser muito variável, não existindo ainda estudos controlados⁹.

Para além do relato de casos, existe um estudo, controlado com placebo, que documenta o efeito aditivo do montelucaste quando associado aos anti-histamínicos não sedativos, pelo que estes fármacos devem ser considerados e testados precocemente na abordagem destes doentes¹².

O edema das camadas mais profundas da pele poderá melhorar com a utilização de anti-inflamatórios não esteróides, os quais poderão, no entanto, agravar as queixas de uma urticária crónica espontânea co-existente.

É conhecido o efeito terapêutico, anti-inflamatório, da sulfasalazina (atenção: deve ser feito o doseamento prévio da glicose-6-fosfato desidrogenase), na dose inicial de 500mg/dia, com aumentos semanais de 500mg até atingir doses de 2 a 4g/dia, sendo no entanto a resposta igualmente variável¹³.

O uso da dapsona, associando-se a efeitos secundários significativos, não é habitualmente recomendado⁹. Num pequeno estudo, não controlado, documentou-se o efeito da administração de imunoglobulinas IV em alta dose em menos de 50% dos casos¹⁴. Foi recentemente publicado um caso clínico em que o controlo foi obtido através da administração de omalizumab¹⁵.

2.3. Urticária vibratória

A primeira descrição de urticária vibratória foi efectuada por Patterson em 1972 – *angioedema vibratório hereditário* – sendo uma forma familiar, autossómica dominante, que se manifestava em 4 membros de uma família⁶. Posteriormente foram descritos casos não familiares, adquiridos, idiopáticos ou ocupacionais (pedreiro e outros profissionais manipulando ferramentas como martelos pneumáticos, carpinteiros, maquinistas, secretárias...), ou relacionadas com actividades lúdicas (motociclismo, equitação,...), bem como secundários a infecções fúngicas⁶. Pode associar-se à urticária colinérgica. Na Tabela 4 apresentam-se as características clínicas mais relevantes desta forma de urticária física.

Tabela 4 Características clínicas da urticária vibratória

- início: 1 a 5 minutos;
- lesão: prurido → eritema → edema local, máximo às 4 a 6 horas;
- sintomas proporcionais à intensidade do estímulo e à superfície corporal envolvida;
- reacções sistémicas: possíveis, de acordo com a intensidade do estímulo: eritema da face ou generalizado, cefaleias;
- duração: 30 minutos a 24 horas, ou mais.

O diagnóstico faz-se pela aplicação de estímulo vibratório, no antebraço, durante 10 minutos através de um *vortex* (a funcionar entre 780 e 1380 rpm)⁷, constituindo este um aparelho calibrado, Figura 4, ou, em alternativa, com recurso a um diapasão, mantendo-se vigilância durante pelo menos 6 horas.

Tipicamente verifica-se um aumento do perímetro do membro superior no local da estimulação, cuja medição deve ser efectuada antes e após estimulação em 3 pontos – no pulso, na região média do antebraço e no cotovelo^{1,7}.

A resposta caracterizada por edema com prurido periférico no local de aplicação do estímulo, permite a diferenciação com o dermatografismo retardado e com a urticária de pressão retardada.

A terapêutica passa pela evicção de estímulos vibratórios⁹. Nas formas ocupacionais, em que seja difícil a evicção, preconiza-se a utilização de anti-histamínicos não sedativos, embora habitualmente de resposta pouco expressiva, tendo sido também descrita a indução de tolerância com estímulo vibratório em apenas um caso clínico.



Figura 4 Urticária/Angioedema vibratório. Teste positivo aos 60 segundos após vibração com vortex.

3. Urticária induzida por estímulos térmicos

3.1. Urticária de contacto ao calor

São formas de urticária física, localizadas ou generalizadas, de extrema raridade, estando menos de 20 casos descritos na literatura^{6,17}.

A clínica característica, imediata, assenta no aparecimento de lesões de urticária, localizadas, cerca de 5 minutos após a aplicação do estímulo quente, tendo uma duração média de cerca de 1 hora. Mais recentemente foi descrito um caso de urticária generalizada ao calor, em doente submetido a hemodiálise¹⁸. Existe uma forma familiar, retardada, com aparecimento das lesões 6 a 18 horas após o contacto com o estímulo quente e com uma duração de 12 a 24 horas. Pode associar-se com a urticária ao frio e com a urticária colinérgica.

O diagnóstico é suportado pela aplicação de cilindro com água quente (cerca de 45°C), durante 5 minutos, sendo também possível realizar a provocação com a imersão em água quente ou com o TempTest®; em caso de positividade, as pápulas obtidas estarão geralmente associadas a prurido e/ou sensação de queimadura^{1,7}.

Este tipo de urticária deverá ser distinguido da urticária colinérgica e da urticária solar.

A terapêutica farmacológica é habitualmente ineficaz, pelo que a evicção dos estímulos desencadeantes será a abordagem recomendável. Foi recentemente publicado um caso clínico de urticária ao calor, refractário ao tratamento convencional com anti-histamínicos, controlado através da administração de omalizumab¹⁹.

3.2. Urticária de contacto ao frio

A urticária ao frio, descrita pela primeira vez por Bourdon em 1866, é caracterizada pelo desenvolvimento de urticária e/ou angioedema após exposição ao frio (actividades aquáticas, ar frio, chuva, neve, ingestão de bebidas ou alimentos frios ou contacto com objectos frios), representando 3 a 5% de todas as urticárias físicas, tendo no entanto uma extrema gravidade potencial, bem como com um elevado número de sub-tipos²⁰.

De patogénese desconhecida, tal como os outros tipos de urticária e angioedema de causa física, resulta da desgranulação dos mastócitos, com libertação de factores quimiotácticos para neutrófilos e eosinófilos e, de mediadores vasoactivos, tais como histamina, PGD₂, PAF e TNF- α ; no entanto, o mecanismo pelo qual o estímulo frio estimula a desgranulação mastocitária não está esclarecido. A identificação de factores plasmáticos que podem transferir passivamente a sensibilidade ao frio a indivíduos normais, sugere um mecanismo mediado imunologicamente, por IgE, IgM, IgG ou IgG e IgM, segundo os diferentes autores^{1,6,7,21-24}. Estes mecanismos são comuns à urticária primária e à secundária, levantando a hipótese da existência de um mecanismo imunopatológico comum, possivelmente autoimune, com indução multifactorial⁶.

A urticária ao frio pode ser adquirida ou familiar sendo esta última muito rara e caracterizada por uma transmissão hereditária autossómica dominante. A urticária ao frio adquirida pode ser classificada em relação à resposta ao teste de estimulação com frio: se o teste for positivo, em primária (idiopática, mais frequente) ou secundária, segundo a sua etiologia; se a resposta for atípica (em local distante à aplicação do estímulo) ou negativa, com clínica sugestiva, em urticária adquirida atípica.

A classificação das síndromes de urticária ao frio está esquematizada na Tabela 5. A urticária adquirida primária ou idiopática é a forma mais frequente; Neittaanmäki encontrou uma frequência de 96% de urticária adquirida primária em 220 doentes estudados com urticária ao frio²⁴.

A urticária ao frio familiar, é uma situação muito rara, tendo dois tipos de apresentação: a imediata (síndrome auto-inflamatório ao frio familiar), em que as lesões maculo-papulares são referidas com sensação de queimadura, frequentemente associada a queixas sistémicas, como febre, cefaleias, artralguas e mialgias, durando 4 a 6 horas e evidenciando-se um predomínio de células polimorfonucleares nas biópsias; a retardada, localizada às áreas de aplicação do estímulo, aparecendo até 18 horas após aplicação do mesmo e durando 2 a 3 dias, evidenciando-se aqui um predomínio de células mononucleares. Neste tipo de doença familiar o teste

de cubo de gelo é negativo na forma imediata, podendo recorrer-se à estimulação com ar frio com finalidades diagnósticas, sendo positivo na forma retardada, embora apenas com resposta tardia (12 a 24 horas).

Recentemente, Gandhi et al., baseados no estudo de 3 famílias não relacionadas, descreveram uma nova forma hereditária imediata, distinta da forma auto-inflamatória, que designaram como urticária ao frio atípica familiar, caracteristicamente com início das queixas na infância, sem manifestações sistémicas e articulares, sendo negativos os testes de estimulação, mas evidenciando infiltrado mastocitário nas biopsias cutâneas, com aparecimento de desgranulação após estimulação²⁵.

Tabela 5 Classificação da urticária ao frio

Classificação

Familiar

(Formas imediatas e retardada)

Adquirida

- Resposta positiva ao teste do cubo de gelo

Primária ou Idiopática

Secundária

Crioglobulinémia

Primária

Secundária

– Leucemia linfocítica crónica

– Linfossarcoma

– Vasculite leucocitoclástica

Criofibrinogénia

Hemoglobulinúria paroxística ao frio

Vasculite leucocitoclástica

Doenças infecciosas

Mononucleose infecciosa

Sífilis

Outras

Outros factores (ex.fármacos, neoplasias, picadas insectos)

- Resposta negativa ou atípica ao teste do cubo de gelo

Atípica

Urticária ao frio atípica sistémica

Urticária ao frio retardada

Urticária colinérgica induzida pelo frio

Dermatografismo dependente do frio

Urticária ao frio localizada

Urticária ao frio localizada reflexa

As formas de urticária ao frio adquiridas secundárias são pouco frequentes, sendo o diagnóstico efectuado quando na presença de uma história clínica sugestiva e de um teste de estimulação com frio positivo, houver evidência de uma patologia causal. As respostas são habitualmente imediatas. A etiologia mais frequentemente encontrada é a crioglobulinémia, primária ou secundária, nomeadamente à leucemia linfocítica crónica e ao linfossarcoma²⁶. A segunda causa são as doenças infecciosas, estando documentados casos de associação com sífilis, mononucleose infecciosa, rubéola, varicela, hepatite viral e infecções respiratórias virais. Mecanismos de auto-imunidade poderão explicar a associação do vírus Epstein-Barr, bem como de outros agentes infecciosos, com o aparecimento de urticária ao frio²⁶. A associação com vasculite leucocitoclástica sistémica foi descrita; aglutininas a frio e crioglobulinas são também ocasionalmente associadas com urticária ao frio. Alguns estudos relacionaram-na ainda com a ingestão de fármacos, tais como penicilina, contraceptivos orais e griseofulvina, havendo relatos clínicos da relação com picadas recentes de himenópteros e com a administração de vacinas anti-alérgicas⁶. Foi descrito o caso de uma criança de 3 anos de idade, em que a urticária ao frio, grave, antecedeu o diagnóstico de doença celíaca, tendo as queixas desaparecido após o início da dieta sem glúten, adequada à situação clínica²⁷.

Em idade pediátrica, acompanhamos 4 crianças com urticária ao frio secundária, persistente e grave (tipo III): 2 casos relacionados com infecção pelo vírus Epstein-Barr e 2 casos de crioglobulinémia primária. Numa criança do sexo feminino com 9 anos de idade, a clínica de urticária ao frio ocorria num contexto de crioglobulinémia primária, tipo III, sendo o teste com cubo de gelo positivo após o primeiro minuto, Figura 5; após vários anos de seguimento, foi obtido o controlo clínico da urticária recorrendo-se a terapêutica permanente com anti-histamínicos H1 de segunda geração, não sedativos, revelando uma significativa redução da resposta ao teste de estimulação com gelo, Figura 6.

Atendendo, então, à possibilidade de existirem formas secundárias, considera-se recomendável que num caso suspeito de urticária ao frio confirmado pelo teste positivo, deva ser solicitado um estudo analítico que deverá incluir: hemograma; VS, PCR, função hepática, anticorpos antinucleares, serologia para mononucleose e sífilis, crioglobulinas, crioaglutininas e crio-fibrinogénio e estudo do complemento, entre outros exames considerados relevantes^{6,26}.

As urticárias atípicas, muito raras, para além da forma familiar já referida, compreendem a urticária ao frio sistémica (reações sistémicas, não confinadas ao local de estimulação), a urticária ao frio com pápulas persistentes, retardada (início imediato e duração total de uma semana ou mesmo superior), a urticária coliné-



Figura 5 Positividade ao cubo de gelo no primeiro minuto em criança com crioglobulinemia primária, tipo III



Figura 6 Resposta clínica à aplicação de cubo de gelo durante 30 minutos na mesma criança aos 15 anos de idade.

gica induzida pelo frio (lesões típicas punctiformes, pruriginosas, aparecendo após exposição de todo o corpo ao frio ou se ocorrer exercício em ambiente frio, o qual constitui o seu teste de diagnóstico); existe ainda uma forma de urticária localizada reflexa ao frio (lesões similares, obviamente localizadas, mas em que o teste do cubo de gelo é positivo, embora as lesões não surjam no local de aplicação do frio, sugerindo diferentes mecanismos fisiopatológicos), o dermatografismo dependente do frio (lesões típicas apenas se ocorrer simultaneamente exposição térmica), e a urticária ao frio localizada (necessita da ocorrência de condições predisponentes como lesões provocadas pelo frio, injeção de alergénios ou picadas de insectos, embora por vezes os seus condicionantes não sejam identificados)^{1,6,7}.

A sintomatologia da urticária ao frio, afecta igualmente ambos os géneros, existindo no entanto séries com distribuições variáveis; inicia-se habitualmente no adulto muito jovem, com uma idade média que em vários estudos varia entre os 18 e os 25 anos, podendo no entanto aparecer em qualquer grupo etário, desde os 3 meses até aos 74 anos; em idade pediátrica é considerada de ocorrência rara, o que não é no entanto a nossa experiência, sendo que mais de 60% dos casos por nós acompanhados são crianças, predominando neste grupo etário as formas graves de doença, com sintomas hipotensivos/choque²⁶.

Tipicamente as lesões de urticária aparecem poucos minutos após estimulação com frio, no período de aquecimento e desaparecem em 30 a 60 minutos; localizam-se principalmente na face, mãos e pernas. Angioedema dos lábios, língua e faringe podem ocorrer após ingestão de bebidas ou alimentos frios. Para além das queixas muco-cutâneas, associam-se frequentemente sinais e sintomas de outros sistemas, tais como respiratório, cardiovascular e gastrintestinal. A duração média da urticária ao frio adquirida primária, varia entre 5 a 10 anos; os sintomas podem no entanto persistir por apenas alguns meses até 20 anos ou mais⁶.

A urticária ao frio pode ser classificada, em relação à gravidade das manifestações clínicas apresentadas, em tipo I (urticária e/ou angioedema localizado), tipo II (urticária e/ou angioedema generalizados, sem hipotensão) e tipo III (urticária e/ou angioedema associados a sintomas hipotensivos/choque)²⁶.

A gravidade do quadro clínico é influenciada por vários factores: o tipo de estímulo frio que induz a reacção (ex. actividades aquáticas), a sensibilidade individual da pele ao frio, a duração do estímulo e a temperatura ambiental. A associação de reacções sistémicas graves com a realização de actividades aquáticas pode ser justificada pela maior extensão de superfície corporal exposta, pela baixa temperatura da água, condicionando uma queda mais rápida da temperatura corporal e pela maior duração da exposição.

A hipotensão induzida pelo frio (padrão clínico de tipo III), poderá ser uma causa, embora rara, de afogamentos não explicáveis e, conseqüentemente, de mortalidade. Até 70% dos doentes com formas secundárias apresentam reacções sistémicas durante a realização de actividades aquáticas.

O diagnóstico da urticária ao frio, nas suas formas típicas, é baseado na história clínica, comprovando-se pela execução do teste de estimulação com frio, utilizando-se um cubo de gelo durante um período de 5 minutos (envolvido em plástico, para evitar confusão com a urticária aquagénica, que efectivamente lhe pode estar associada) ou o dispositivo normalizado TempTest® (GmbH, Berlim, Alemanha), que actualmente ainda só está aprovado para uso em protocolos de investigação, nomeadamente farmacológicos, permitindo identificar limiares de positividade (temperatura e tempo de estimulação). A leitura é efectuada 10 minutos após a remoção do estímulo, considerando-se o teste positivo quando houver o aparecimento de uma pápula, que geralmente é acompanhada de prurido e de sensação de queimadura^{1,7}.

Para casos com clínica sugestiva, podem ser necessários diferentes períodos de estimulação, variando de 30 segundos a 30 minutos, tal como é a nossa experiência, existindo doentes de todos os níveis de gravidade que necessitam de estimulações prolongadas, obviando-se assim a sua classificação como urticárias atípicas. No caso do teste ser efectivamente negativo após 30 minutos de estimulação, sugere-se a realização do teste de imersão em água fria (5 a 10°C) durante 5 a 10 minutos^{1,6,7,26}.

O resultado é dado pelo mínimo intervalo de tempo de estimulação necessário para a indução da resposta positiva, o que, no caso do teste com o cubo de gelo, implica a realização seriada dos testes para determinar o menor período de estimulação que se relaciona com a positividade do teste, Figura 7. O teste de imersão em água fria não é utilizado por rotina, pois acompanha-se do risco de reacções sistémicas, tendo sido descritas respostas com taquicárdia, hipotensão e evidência de inversão da onda T no electrocardiograma⁷.

Para o diagnóstico da urticária ao frio sistémica e da forma imediata da urticária ao frio familiar, o indivíduo é colocado com roupas ligeiras num quarto frio, a cerca de 4°C durante 10 a 20 minutos, podendo ter que se atingir os 30 minutos. As lesões surgem habitualmente até 20 minutos após a estimulação. Na abordagem da urticária colinérgica ao frio, o mesmo tipo de instalações, mas efectuando-se exercício durante cerca de 15 minutos, originará as lesões típicas da urticária colinérgica, embora a distribuição seja atípica em comparação com outras formas de urticária colinérgica, isto é, afecta principalmente as áreas corporais mais expostas, como a face, o pescoço e as extremidades. Para o diagnóstico do



Figura 7 Urticária ao frio. Teste positivo ao gelo após 5 minutos de arrefecimento localizado da superfície corporal.

dermatografismo induzido pelo frio, após a estimulação da pele deverá efectuar-se o rápido arrefecimento da mesma^{1,6,7}.

O tempo necessário para o estímulo frio induzir a resposta positiva apresenta um valor predictivo quanto ao tipo de manifestação clínica apresentada, existindo uma relação inversamente proporcional entre o resultado do teste e a gravidade do quadro clínico. Vários estudos, tal como na nossa casuística, indicam que as reacções sistémicas graves (tipo III), ocorrem mais frequentemente em doentes com teste do cubo de gelo positivo para 3 minutos ou menos de estimulação²⁶. Se o TempTest[®] estiver disponível, deve igualmente ser determinado o limiar de temperatura, permitindo esta informação adequar, de um modo mais específico, as recomendações ao doente, obviando a ocorrência de manifestações graves da doença⁷.

A incidência de atopia na urticária ao frio é semelhante à da população geral e os doentes atópicos não apresentam diferenças quanto à gravidade ou duração da sintomatologia. Se a existência de atopia é um factor que contribui para o desenvolvimento de urticária ao frio em doentes com quadros infecciosos, é assunto controverso²⁶.

O objectivo principal do tratamento da urticária ao frio consiste na prevenção das reacções sistémicas de choque, pelo que as medidas de evicção, nomeadamente das actividades aquáticas (risco de afogamento) ou coincidentes com a exposição a climas frios ou a ingestão de alimentos a baixas temperaturas, são fundamentais.

No caso destes doentes necessitarem de receber tratamentos cirúrgicos, nomeadamente se muito interventivos, deve a equipa médica ser alertada sobre esta morbidade, instituindo-se medidas preventivas adequadas, nomeadamente ambientais mas também relacionadas com a temperatura dos fluidos e dos fármacos (cuidado particular com as administrações endovenosas), bem como dos dispositivos médicos, que deverão contactar com o doente a uma temperatura de cerca de 37°C²⁸.

Em relação à terapêutica medicamentosa, sendo conhecida a importância da histamina na patogénese, o controlo sintomático mais eficaz é obtido pelos anti-histamínicos H₁ não sedativos, tal como a loratadina, a cetirizina, a desloratadina, a levocetirizina, a ebastina, a fexofenadina, a mizolastina ou a rupatadina, com escassos efeitos secundários, nomeadamente sedativos, elevada potência e acção rápida^{6,9,26,29}.

Num estudo recente de Siebenhaar et al., em doentes com urticária de contacto ao frio, recorrendo-se ao uso do TempTest[®], foi validada a utilidade do aumento da dose da desloratadina até 4 vezes, permitindo melhorar o controlo da resposta ao frio, quer em tempo de estimulação (aumento significativo do tempo crítico de estimulação), quer em termos da temperatura tolerada (redução significativa do limiar crítico de temperatura)²⁹.

A eficácia terapêutica do quetotifeno foi documentada no passado, incluindo num pequeno estudo em dupla ocultação³⁰. A associação de antagonistas H₂ com H₁, bem como a doxepina, constituem outras alternativas terapêuticas, actualmente não recomendadas⁹. Foi publicado apenas um caso em que a ciclosporina se revelou eficaz³¹, tal como foi descrito um efeito semelhante com o omalizumab, utilizado numa criança com asma e urticária ao frio grave³².

Muito recentemente, tem sido descrita a eficácia do anakinra, antagonista dos receptores da ILI, em casos seleccionados de urticária ao frio grave, nomeadamente na síndrome auto-inflamatória ao frio familiar³³, abrindo perspectivas de utilização futura dos inibidores da ILI nesta patologia³⁴.

Indiscutivelmente, doentes com clínica tipo II ou III ou teste do cubo de gelo positivo após 3 minutos ou menos de estimulação, são candidatos para terapêutica profiláctica. Em pacientes com clínica do tipo III, independentemente do grupo etário, deverá ser considerada a prescrição de um dispositivo para auto-administração de adrenalina²⁶.

No caso das formas secundárias, o tratamento ou a própria história natural da patologia subjacente, deverão ser obviamente valorizados.

O uso seriado do teste do cubo de gelo é recomendado para avaliação da eficácia da terapêutica instituída; a melhoria da resposta (maior duração da estimulação) parece correlacionar-se com o aparecimento de tolerância ao frio.

Quando o tratamento farmacológico não é eficaz, a indução de tolerância ao frio foi proposta. Bentley-Phillips et al.³⁵, sugeriram a imersão das extremidades em água fria a 15° C por intervalos de 5 minutos, de hora a hora, até ao desaparecimento da urticária; são argumentos contra, o facto de se tratar de um processo muito demorado e da indução de tolerância desaparecer rapidamente se não se efectuar o esquema diariamente, razões que habitualmente levam a baixa adesão. O mecanismo desta indução de tolerância é desconhecido, sugerindo-se que resulta da exaustão dos mediadores dos mastócitos; um estudo mais recente, com recurso a microscopia electrónica, contradiz esta hipótese, pois demonstrou manterem-se intactos os mastócitos obtidos por biópsia cutânea de um doente que realizou este esquema e se tornou tolerante ao frio³⁶.

4. Urticária solar

A primeira descrição da urticária solar foi efectuada por Duke em 1924 – *urticaria solaris* – correspondendo a menos de 1% de todas as urticárias físicas, sendo induzida pela exposição solar ou a outras radiações luminosas^{6,7,37}. Pode ocorrer em qualquer idade embora seja mais frequente no adulto jovem (até à 4ª ou 5ª décadas de vida), com predomínio do sexo feminino, durando habitualmente mais do que 5 a 10 anos. Pode associar-se a doenças sistémicas, sendo frequentemente confundida com a erupção polimorfa solar^{7,37}.

A urticária solar pode ser classificada (Tabela 6), quer segundo o comprimento de onda da luz e a capacidade de transferência passiva, em 6 tipos (I a VI) segundo a descrição de Harber et al.³⁸, quer em formas primárias, idiopáticas ou secundárias (protoporfíria eritropoiética – tipo VI), quer pela cronologia do aparecimento das lesões em relação à exposição luminosa: síncrona, aparecendo simultaneamente com a exposição; imediata, surgindo em minutos após a exposição; retardada, com lesões a surgir várias horas (18 a 72 horas) após a estimulação.

Tabela 6 Classificação da urticária solar (Harber LC et al.³⁸)

TIPO	COMPRIMENTO
I	2800 a 3200 Å
II	3200 a 4000 Å
III	4000 a 5000 Å
IV	4000 a 5000 Å
V	2800 a 5000 Å
VI	4000 Å

A patogénese não está esclarecida, estando documentada a possibilidade de transferência passiva nos tipos I e IV, sugerindo um mecanismo imunológico (eventualmente mediado por IgE), o que não se verifica com os tipos II, III e V. A forma secundária (tipo VI) relaciona-se com uma anormalidade genética do metabolismo das porfirinas em doentes com protoporfiria eritropoiética, distúrbio autossómico dominante, relacionado com a foto-activação do sistema do complemento, actuando a protoporfirina IX como agente fotosensibilizante³⁷.

Na Tabela 7 salientam-se as principais características clínicas.

Tabela 7 Aspectos clínicos mais representativos da urticária solar

- início: 1 a 3 minutos (típico), até várias horas (muito raro), precedido de prurido;
- localização: áreas expostas à luz (muito mais na pele sem exposição habitual)
- duração: 15 minutos a 4 horas;
- gravidade relacionada com a duração da estimulação e com a intensidade da luz solar, com o grau de tolerância, relacionada com as exposições prévias e com a área corporal exposta;
- reacções sistémicas: podem ocorrer, relacionadas com a exposição de grandes áreas corporais – urticária generalizada, dificuldade respiratória, hipotensão, síncope.

O diagnóstico é efectuado e confirmado através da exposição à luz de pequenas áreas da pele, com cerca de 1cm², das costas ou, mais frequentemente, das nádegas, a vários comprimentos de onda (UVA 6 J/cm² e UVB mJ/cm² e luz visível, neste caso com recurso por exemplo a um projector de slides colocado a 10cm de distância da pele), por períodos de 10 minutos (fototeste)^{6,7,37}. A positividade da estimulação, traduz-se na obtenção de pápulas, palpáveis e visíveis, geralmente pruriginosas e/ou acompanhadas de sensação de queimadura⁷. Em condições controladas, tal como será desejável no estudo destes doentes, será possível determinar o limiar de estimulação, variando a dose de radiação, nomeadamente modificando o tempo de estimulação⁷.

De facto, se a exposição natural à radiação solar pode ser efectuada, a sua variabilidade e múltiplos condicionantes tornam desejável que a estimulação se efectue de um modo controlado sob emissão de uma irradiação electromagnética de largo espectro. A estimulação efectuada com a luz a atravessar um vidro vulgar com 3mm de espessura, permite filtrar a maioria da radiação inferior a 3200Å, inibindo a resposta em doentes com o tipo I de urticária solar. A possibilidade de recurso a dispositivos que emitem bandas estreitas de radiação, nomeadamente utilizando filtros, permitem identificar as frequências implicadas em cada caso clínico, particularmente útil para projectos de investigação. A exclusão da forma secundária da doença, baseada nos doseamentos da protoporfirina eritrocitária e fecal e da coproporfirina fecal, é fundamental.

Do diagnóstico diferencial constam patologias como as reacções foto-alérgicas induzidas por fármacos, erupções polimórficas induzidas pela radiação luminosa, bem como as urticárias relacionadas com a exposição ao calor^{6,7,37}.

A terapêutica consiste na evicção da exposição à luz solar e no uso de protectores solares, podendo haver um modesto efeito favorável com o uso de anti-histamínicos não sedativos em doses mais elevadas, particularmente durante os períodos do ano com maior probabilidade de exposição³⁷. A resposta aos corticosteróides sistémicos pode ser avaliada. Em alguns quadros clínicos foi referido o interesse da fototerapia com UVB (20 semanas) ou PUVA (2 semanas)³⁷.

Fármacos anti-palúdicos, como a cloroquina, foram durante décadas considerados como uma terapêutica de eleição, não existindo no entanto relatos ou estudos recentes que suportem o seu uso⁹.

Nos últimos meses foram publicados, por diferentes autores, casos clínicos controlados, total ou parcialmente, quer com imunoglobulinas IV³⁹, quer com omalizumab^{40,41}.

A indução de tolerância com luz natural ou artificial tem sido proposta, nomeadamente por Beisert et al., que relataram o sucesso de um protocolo em rush com a duração de 3 dias (UVA)⁴².

A protoporfiria eritropoiética controla-se através da administração oral de β -carotenos, que absorvem a luz nos mesmos comprimentos de onda em que a protoporfirina IX o faz.

5. Aspectos gerais da terapêutica da urticária física

Se a eliminação, ou pelo menos a limitação da intensidade, dos estímulos específicos que desencadeiam as queixas, constitui a abordagem mais específica do tratamento das urticárias físicas, existindo uma alta qualidade de evidência e força para a sua recomendação, já em relação às restantes abordagens terapêuticas, que sistematizamos na Tabela 8, as intervenções sintomáticas, que em primeira linha passam pela indicação de anti-histamínicos não sedativos, baseiam-se maioritariamente em baixa qualidade de evidência e fraca força da recomendação para o seu uso, à excepção do uso dos anti-histamínicos no controlo das queixas da urticária ao frio⁹.

No último ano foram publicados alguns casos clínicos referentes ao uso da terapêutica anti-IgE, nomeadamente com o omalizumab, descrevendo o potencial interesse desta intervenção no controlo de urticárias físicas refractárias (ao calor, ao frio, solar, retardada de pressão)^{15,19,32,40,41}. Os resultados de menos de uma dezena de relatos são estimuladores da investigação futura, mas a sua indicação não é actualmente suportada por qualquer estudo controlado, nomeadamente com placebo. Esta situação também se verificou há cerca de uma década, então com os relatos ocasionais que perspectivavam uma promissora indicação dos fármacos anti-leucotrienos no controlo destas condições; tal não veio a ser suportado por ensaios clínicos, com excepção da comprovação do efeito do montelucaste na urticária de pressão retardada¹², suportando no entanto, mesmo neste caso, um nível de evidência muito baixo⁹. O mesmo tipo de raciocínio e postura devem ser adoptados quanto à presunção de eficácia da terapêutica com imunoglobulina IV nas urticárias físicas, baseada apenas no relato de casos.

Por outro lado, para algumas abordagens anteriormente recomendadas, existe actualmente uma força de recomendação forte para a sua não utilização, como é o caso dos tratamentos com colchicina ou com indometacina na urticária retardada de pressão ou a adição de anti-histamínicos H₂ aos anti-histamínicos H₁, sedativos ou não sedativos, ou o uso da nifedipina, no controlo do dermatografismo sintomático⁹.

**Tabela 8 Tratamento das urticárias físicas
(Adaptado de Zuberbier et al.⁹).**

Urticária física	Intervenção inicial	Qualidade da evidência	Força da recomendação para o seu uso	Intervenções alternativas se falta de resposta	Qualidade da evidência	Força da recomendação para o seu uso
Todas	Evicção estímulo	Alta	Forte			
Dermatografismo sintomático	AH-H ₁ NS	Baixa	Fraca	Quetotifeno Terap.UVB	Mto baixa para todas	Fraca para todas
Urticária de pressão retardada	AH-H ₁ NS Altas doses AH-H ₁ NS	Baixa Muito baixa	Fraca para todas	Montelucaste + AH-HI NS Prednisolona Quetotifeno + nimesulide Clobetasol tópico Sulfasalazina	Mto baixa para todas	Fraca para todas
Urticária ao frio	AH-H ₁ NS Altas doses AH-H ₁ NS (até 4X)	Alta Alta	Forte Forte	Penicilina Doxiciclina Indução tolerância Ciproheptadina Quetotifeno Montelucaste	Mto baixa Mto baixa Baixa Mto baixa	Fraca para todas
Urticária solar	AH-H ₁ NS	Muito baixa	Fraca	Indução tolerância Plasmaferese + PUVA Fototerapia Transfusão plasma Imunoglobulinas IV Omalizumab	Mto baixa para todas	Fraca para todas

Legenda: AH-HI NS = anti-histaminicos não sedativos; Mto = Muito.

6. Conclusão

De epidemiologia ainda mal caracterizada, as urticárias físicas constituem entidades clínicas relacionados com estímulos físicos, habituais, quotidianos, cuja diversidade implica alguma complexidade.

Se pouco se sabe ainda sobre a sua etiopatogénese, estando por esclarecer as causas que levam à activação, nomeadamente mastocitária, é na abordagem diagnóstica que mais importa centrarmos a nossa atenção, nomeadamente quanto aos aspectos relacionados com a normalização e a consequente aplicação dos testes de diagnóstico. A gravidade potencial de algumas formas obriga a que estas desafiantes situações sejam correctamente caracterizadas e, consequentemente, instituídas medidas de evicção adequadas, complementadas com a intervenção farmacológica.

Na nossa actividade clínica, as formas que mais frequentemente observamos correspondem ao descrito na literatura: dermatografismo sintomático e urticária ao frio, associadas a outras formas de urticária indutível, como é o caso da urticária colinérgica, para além da íntima relação com a urticária crónica espontânea.

A urticária física ao frio tem-se apresentado com uma incidência crescente e com uma gravidade clínica muito significativa, quer em idade pediátrica, quer em adultos, tardando o diagnóstico em alguns casos por mais de uma década.

É bem conhecido o recente aumento de incidência das patologias do foro imunológico, sendo de esperar que o mesmo tipo de tendência se venha a verificar neste tipo de doenças crónicas, pelo que importa normalizar abordagens de diagnóstico e de intervenção, permitindo comparar experiências e obter avanços significativos relativos ao conhecimento quer da etiopatogénese, quer da história natural, quer da rentabilidade da abordagem terapêutica, incluindo o uso de protocolos de dessensibilização, destas situações crónicas tão incapacitantes.

Bibliografia

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
2. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81:588-97.
3. Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71:205-12.
4. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
5. Poon E, Seed PT, Greaves MW, et al. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140:667-71.
6. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In *Allergy. Principles and Practice 7ª edição*. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons ER. Elsevier Inc 2008; cap.61:1063-82.
7. Mageri M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64:1715-21.
8. Martorell A, Sanz J. Round table: Urticaria with a physical cause. *Allergol Immunopathol* 1999; 27:85-96.
9. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
10. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:954-8.
11. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134:41-6.
12. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155:1279-82.
13. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, et al. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther* 2009; 22(Suppl.1):22-6.
14. Dawn G, Urcelay M, Ah-WEng A, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;149:836-40.
15. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010; 65:138-9.
16. Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, et al. Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Allergy* 1972;50:174-82.
17. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:354-6.

18. Morel V, Hauser C. Generalized cholinergic heat urticaria induced by hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70:230.
19. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, et al. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2009 (in press).
20. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:965-84.
21. Casale TB, Sampson HÁ, Hanifin J, et al. Guide to physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:758-63.
22. Metz M, Scholz E, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:86-92.
23. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2009 (in press).
24. Neittaanmäki H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:636-44.
25. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, et al. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1245-50.
26. Piedade S, Morais-Almeida M, Gaspar A, et al. Urticária ao frio: uma realidade em caracterização. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14:117-26.
27. Delgado MP, Muñoz FM, Allué IP, et al. Cold urticária and celiac disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:123-5.
28. Bakay C, Onan B, Onan IS, et al. Coronary artery bypass grafting in cold-induced urticaria. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:949-51.
29. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:672-9.
30. St-Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy* 1985; 55:840-3.
31. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149:214-5.
32. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1415-8.
33. Metyas SK, Hoffman HM. Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease. *J Rheumatol* 2006; 33:2085-7.
34. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, et al. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med* 2009; 67:302-5.
35. Bentley-Philips CB, Kobza-Black A, Greaves MW. Induced tolerance in cold urticaria caused by cold-evoked histamine release. *Lancet* 1976; 2:63-6.

36. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:256-61.
37. Webb LM, Mikita CP. Solar urticaria. *Allergy Asthma Proceedings* 2009; 30:563-5.
38. Harber LC, Whitman GB, Armstrong RB, et al. Photosensitivity diseases related to the interior lighting. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 453:317-27.
39. Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, et al. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins. *Dermatology* 2009; 218:252-4.
40. Fuzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:1563-5.
41. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:490-1.
42. Beissert S, Stander H, Schwartz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:103-02.

Urticária de contacto

Margarida Gonçalo



Urticária de contacto

Margarida Gonçalves

I. Definição



A urticária de contacto (UC) representa um dos padrões de resposta imediata da pele ao contacto com substâncias exógenas, caracterizado pelo aparecimento, em menos de uma hora, de urticária no local onde o agente desencadeante entra em contacto com a pele.



Este termo, urticária de contacto, foi introduzido por A. Fischer em 1973¹ e, em 1975, Maibach e Johnson definiram a Síndrome de Urticária de Contacto para englobar todo um espectro de reacções urticarianas imediatas, desde a forma localizada exclusivamente ao local de contacto até à forma mais grave associada a anafilaxia, passando por formas de urticária mais ou menos generalizadas². Pouco mais tarde, em 1976, Niels Hjorth e Jytte Roed-Petersen, caracterizaram outro padrão de resposta imediata ao contacto com substâncias exógenas, a dermatite de contacto a proteínas (DCP), com características clínicas particulares, mas não perfeitamente individualizada da urticária de contacto³.

A urticária de contacto surge ao fim de poucos minutos a uma hora após o contacto da pele com a substância desencadeante e caracteriza-se por prurido com eritema e/ou pápula urticariana no local de contacto e, por definição, regride completamente ao fim de minutos a poucas horas. Em casos mais exuberantes e nas urticárias alérgicas, as lesões cutâneas podem ultrapassar a área estrita de contacto com o alérgénio (estadio 1), ultrapassar esta área e generalizar-se (estadio 2) ou associar-se a sintomas extra-cutâneos como conjuntivite, rinite, cólicas abdominais e diarreia, dispneia asmátiforme (estadio 3) ou, no caso extremo, choque anafilático (estadio 4), Tabela 1¹.

Tabela 1 Estádios da Urticária de Contacto/Síndrome da Urticária de Contacto

Estadio 1	Urticária na área estrita de contacto com o alérgénio
Estadio 2	Urticária que ultrapassa a área de contacto com o alérgénio ou urticária generalizada
Estadio 3	Urticária e sintomas extra-cutâneos como conjuntivite, rinite, cólicas abdominais e diarreia, dispneia asmátiforme
Estadio 4	Anafilaxia

A dermatite de contacto a proteínas (DCP), descrita inicialmente em trabalhadores que manipulavam alimentos, corresponde a uma reacção de agudização de uma dermatite prévia (dermatite atópica ou dermatite irritativa das mãos) com aspectos clínicos típicos de urticária associados, ou não, a lesões vesiculosas, mais típicos do eczema. Estes surtos de agudização, tanto com o padrão de urticária como de vesiculação, surgem minutos após o contacto com o alergénio, habitualmente uma proteína de origem animal ou vegetal. Na maioria dos casos, a DCP surge em indivíduos atópicos, envolve as mãos e antebraços e os surtos de agudização agravam as lesões subjacentes que tendem, desta forma, a evoluir para a cronicidade^{1,4}.

Estas reacções imediatas, Urticária e DCP, que envolvem reacções de hipersensibilidade imediata a macromoléculas, não são a forma mais frequente de reacção da pele ao contacto com substâncias químicas exógenas. Também a pele não é uma via de sensibilização frequente para estas moléculas pois, quando o estrato córneo se encontra intacto, a penetração transcutânea de macromoléculas, incluindo proteínas, é provavelmente escassa⁵. As reacções mais frequentes da pele ao contacto com substâncias químicas exógenas envolvem pequenas moléculas que penetram facilmente o estrato córneo e que provocam o eczema ou dermatite de contacto alérgica. Neste caso, estas pequenas moléculas alergénicas atingem e estimulam ceratinócitos e células de Langerhans, são endocitadas pelas células de Langerhans que sofrem maturação e activação e migram para os gânglios linfáticos aferentes onde apresentam o antigénio a linfócitos T naïve, no contexto de moléculas HLA de classe I e II. Se estes reconhecerem o antigénio e existirem as condições ideais de co-estimulação e o ambiente adequado de citocinas, os linfócitos T são sensibilizados. Estes novos linfócitos T activados proliferam e distribuem-se pelo organismo, como linfócitos T responsáveis pela memória imunológica central (Linf CCR7⁺) e outros como linfócitos T efectores que migram selectivamente para a pele (Linf-CLA⁺). Após este processo de sensibilização com ponto de partida cutâneo, um contacto ulterior da pele com este alergénio provoca, em 24-48 horas, a reacção imunológica específica de hipersensibilidade do tipo IV ou hipersensibilidade retardada, o eczema ou dermatite de contacto alérgica⁶.

Ao contrário da dermatite de contacto alérgica, a apresentação clínica mais frequente da reacção alérgica ao contacto com substâncias químicas exógenas, cujo processo de sensibilização tem sido amplamente estudado e é já razoavelmente conhecido, as reacções imediatas que vamos tratar são mais raras e o processo de sensibilização cutânea é menos conhecido, mas a reacção efectora tem sido alvo de múltiplos estudos.

2. Mecanismos fisiopatológicos

A urticária de contacto, como a toda a reacção de urticária, é uma resposta transitória de vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular com edema da derme, acompanhado de muito discreto a moderado extravasamento de linfócitos T, neutrófilos e/ou eosinófilos para a derme.

Existem, contudo, vários mecanismos capazes de conduzir a este padrão de reacção cutânea. Uns são dependentes de sensibilização prévia e produção de IgEs específicas do alergénio pelos linfócitos B com resposta do tipo da hipersensibilidade imediata ou do tipo I, a **UC imunológica ou alérgica**. Noutras **UC** lesões cutâneas surgem a participação de IgEs específicas, mas não necessitam de sensibilização, podem surgir logo à primeira exposição e afectam vários indivíduos expostos nas mesmas condições; são as **UC não imunológicas ou pseudoalérgicas**.

Na **UC imunológica** os antigénios multivalentes, habitualmente proteínicos ou complexos hapteno-proteína, atravessam a epiderme e têm acesso aos mastócitos da derme que possuem IgEs previamente ligadas ao receptor de alta afinidade (FcεRI). Os alergénios, habitualmente mantendo a sua estrutura terciária, são reconhecidos especificamente por 2 ou mais IgEs adjacentes da superfície mastocitária, dá-se o “cross-linking” (pontagem ou agregação) de IgEs e dos seus receptores e a consequente activação de vários mecanismos de sinalização intracelular que conduzem à libertação do conteúdo pré-formado dos grânulos e à produção de mediadores secundários. A histamina, outras aminas vasoactivas e proteases pré-formadas no interior dos grânulos e os mediadores pró-inflamatórios produzidos secundariamente, como prostaglandinas (PGD₂, PGE₂, PGF₂), leucotrienos (LTC₄, LTD₄), factor de activação das plaquetas (PAF), citocinas e quimiocinas (IL-4, IL-13, TNF-α, VEGF), no seu conjunto, são responsáveis pela vasodilatação e aumento da permeabilidade dos capilares e vénulas pós-capilares da derme^{3,7}. Algumas destas moléculas e outras entretanto formadas, como as quimiocinas CCL3 ou MIP-1α, CCL5 ou RANTES, CCL2 ou eotaxina, IL-8 ou CXCL8, aumentam as moléculas de adesão nas células endoteliais e facilitam o extravasamento de linfócitos T, eosinófilos ou neutrófilos, que infiltram a derme em quantidades relativas diferentes, consoante os estímulos ou mediadores preferencialmente activados. Nalguns casos participam também basófilos que possuem IgEs com a mesma especificidade antigénica, podendo os seus mediadores justificar sintomas sistémicos associados a alguns episódios de **UC**.

A **UC** alérgica ou imunológica implica uma sensibilização prévia, processo geralmente bem conhecido que o da dermatite de contacto alérgica. Sabe-se que ocorre preferencialmente nas mucosas oral, digestiva e respiratória que são também sede de reacções de hipersensibilidade imediata mais frequentes. A sensibilização com produção de IgEs específicas pode também ocorrer, ainda que mais raramente, com ponto de partida na pele. Contudo, o ambiente de citocinas do sistema imunitário cutâneo aliado à relativa impermeabilidade do estrato córneo intacto às macromoléculas proteicas, não favorecem a sensibilização nem a ocorrência de reacções de hipersensibilidade imediata neste órgão^{5,7}.

Há uma série de substâncias químicas que, aplicadas na pele, desde que em concentração suficiente e veículo adequado, provocam **UC** desgranulação mastocitária independentemente da presença de IgEs específicas – **UC** imunológicas. Actuam por estímulos químicos ou farmacológicos que afectam a membrana mastocitária ou as cascatas de sinalização intracelular promovendo a exocitose dos seus grânulos como os opióides. Ainda, uma grande parte destas reacções ocorre de forma independente da desgranulação mastocitária e da histamina e, portanto, não é inibida pelos anti-histamínicos H1. Moléculas, como o ácido benzóico, o ácido sórbico, o aldeído ou álcool cinâmico e o metilnicotinato, algumas das substâncias mais estudadas e que causam **UC** imunológica, podem estimular outras células dérmicas (macrófagos, linfócitos, células dendríticas) ou terminações nervosas e induzem o aumento de mediadores pró-inflamatórios distintos da histamina, como cininas, PGD2, óxido nítrico, substância P ou outros neuropéptidos, que também provocam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e prurido^{3,7}.

Na **DCP** os agentes responsáveis, as macromoléculas proteicas, necessitam de atravessar o estrato córneo e atingir as camadas mais profundas da epiderme e da derme onde encontram IgEs específicas, respectivamente, nas células de Langerhans e nos mastócitos. Para tal, habitualmente há um dano prévio no estrato córneo, uma pele seca com fissuras superficiais ou uma dermatite de contacto irritativa devido ao trabalho húmido e/ou manipulação de detergentes e outros irritantes que provocam lesões no estrato córneo. Pode existir também, previamente, uma dermatite atópica das mãos ou outro tipo de eczema (eczema de contacto alérgico ou eczema desidrótico) que danifica a barreira epidérmica e facilita a penetração das macromoléculas.

Na epiderme, as células dendríticas carregadas de IgE que reconhecem estes alérgénios são activadas e apresentam os alérgénios com grande eficácia e de forma acelerada aos linfócitos T especí-

ficos. Estes são activados, proliferam, migram para a epiderme e libertam citocinas pró-inflamatórias responsáveis por um padrão histopatológico mais típico de eczema⁸. Alguns alergénios que atingem a derme provocam ainda a desgranulação mastocitária como na UC, assim, ainda que não estejam perfeitamente esclarecidos os mecanismos envolvidos nesta reacção, na DCP parecem coexistir reacções de hipersensibilidade imediata dependentes da IgE e outras de hipersensibilidade retardada dependentes de linfócitos T, à semelhança do que ocorre na dermatite atópica agravada pelo contacto com aeroalergénios^{4,8}. Algumas das moléculas proteicas que causam DCP possuem, ainda, actividade enzimática intrínseca que pode potenciar a resposta inflamatória imediata^{1,4,7}.

Outras substâncias, provocam no mesmo indivíduo, reacções de hipersensibilidade imediata, dependentes ou não da IgE, e reacções típicas de hipersensibilidade retardada, comprovadas pela positividade dos testes imediatos e retardados^{1,9,10}.

3. Aspectos clínicos e principais agentes etiológicos

Não há aspectos clínicos que permitam definitivamente distinguir a UC imunológica da não-imunológica, podendo inclusivamente para a mesma substância ocorrer os 2 tipos de reacção. Contudo, sempre que possível, importa fazer esta distinção pois as implicações clínico-terapêuticas e o prognóstico destes dois tipos de UC são distintos.

A necessidade de sensibilização prévia, a reacção com exposições mesmo discretas, o aumento da intensidade dos surtos em exposições subsequentes, a generalização da UC, a associação a sinais de anafilaxia, são características das urticárias imunológicas. Na UC não imunológica, não é necessária sensibilização prévia, podendo a reacção ocorrer ao primeiro contacto com o desencadeante, e não há tendência à generalização da reacção nem ao agravamento em contacto subsequentes.

Também não é possível, por vezes, distinguir uma UC imunológica de uma DCP. Apesar de os aspectos clínicos serem distintos, com predomínio do padrão de eczema imediato sobre uma pele lesada na DCP, em ambas existem IgEs específicas e os "prick tests" são positivos, o que torna os limites entre estas duas entidades difíceis de estabelecer.

Importa, contudo, caracterizar os aspectos clínicos particulares e os principais agentes etiológicos destes 3 tipos de reacções de contacto imediatas.

3.1. Urticária de contacto não imunológica

Na Urticária (UC) imunológica os sintomas e sua intensidade variam em função da substância desencadeante, da sua concentração e veículo, do local da pele e da área total onde ocorre a exposição, bem como de aspectos da susceptibilidade individual. Por exemplo, de todo o tegumento cutâneo as áreas de maior reactividade local são a face (sulco nasogeniano e regiões genianas) e fossa antecubital, enquanto as menos susceptíveis a estas UC imunológicas parecem ser as pernas e a região lombar. Estas reacções são dose-dependentes, ainda que a dose necessária para desencadear a reacção possa variar de indivíduo para indivíduo. Mas, para um determinado tempo de exposição e concentração do químico no veículo adequado são vários os indivíduos expostos que sofrem de UC.

Enquanto em alguns indivíduos e locais da pele a disestesia é o único sintoma, na maioria ocorre prurido, "picadelas" e/ou sensação de queimadura associada apenas a eritema ou também a pápulas edematosas de urticária, muito vezes com início ou acentuação peri-folicular⁷. As manifestações regridem rapidamente e raramente ultrapassam os limites da área de contacto. A generalização ou associação a sintomas sistémicos, desde que as mucosas não estejam directamente expostas, não ocorre habitualmente nas formas de UC imunológica. A anafilaxia na sequência desta UC é também excepional.

A UC imunológica pode ocorrer ao primeiro contacto com a substância e a intensidade da reacção não tende a agravar com exposições sucessivas. Ainda, logo após um episódio agudo, pode ocorrer um período refractário de duração variável (dias a semanas), em que não se observa qualquer reacção da pele à exposição da substância no mesmo local, muito provavelmente devido ao esgotamento dos mediadores responsáveis pela reacção e a necessidade da sua re-síntese⁷.

Os principais agentes responsáveis por UC imunológica estão referidos no Tabela 2. Conservantes e adjuvantes largamente difundidos em alimentos e medicamentos, aromas e perfumes presentes em alimentos, cosméticos e medicamentos, alguns fármacos, plantas e outros vegetais e agentes animados são alguns dos tipos de substâncias capazes de induzir UC imunológica.

O ácido benzóico, o ácido sórbico e o benzoato de sódio, conservantes com actividade anti-fúngica são das substâncias mais estudadas neste âmbito. O ácido benzóico, com actividade antifúngica, é por vezes incluído como coadjuvante em medicamentos anti-micóticos tópicos. Quando aplicados na pele, sobretudo no tratamento da tinha das virilhas, podem ocasionar sintomas desagradáveis

Tabela 2 Principais agentes responsáveis por Urticária imunológica

Alimentos	Medicamentos
Peixes	Álcoois
Capsicum (piri-piri)	Benzocaína
Mostarda	Cânfora
Tomilho	Capsaicina
Ananás	Dimetilsulfoxido
	Esteres do ácido nicotínico
Animais	Resorcinol
Artópodes	Salicilato de metilo
Processionária	Tintura de benjoim
Corais	
Anémonas	Plantas
Medusas	Algas
	Corais
Aromas e perfumes	Crisantemos
Bálsamo do Peru	Urtigas
Aldeído cinâmico (cinamal)	
Benzaldeído	Vários
Cassis (óleo de canela)	Ácido butírico
Mentol	Benzofenona
Baunilha	Cobalto
	Dietilfumarato
Conservantes e desinfetantes	Enxofre
Ácido benzóico e benzoato de sódio	Persulfato de amónio
Ácido sórbico	Terebentina
Clorocresol	
Formaldeído	

do tipo da Urticária na fase inicial do tratamento. O ácido sórbico, um aditivo alimentar e conservante de cosméticos e medicamentos largamente utilizado, pode ocasionar Urticária nestes contextos³.

Dos perfumes e aromas, o ácido e aldeído cinâmico, o benzaldeído, bem como outros constituintes do bálsamo do Peru, são responsáveis por Urticária em vários contextos profissionais, sobretudo na preparação ou manipulação de alimentos, artigos de pastelaria e medicamentos. Mesmo quando aplicados na pele normal durante a realização de testes epicutâneos para detectar reacções de hipersensibilidade retardada, estes alergénios podem ocasionar reacções imediatas de urticária. O aldeído cinâmico, o mentol e o benzoato de sódio presentes em pastas dentífricas, em raras ocasiões, provocam Urticária bucal¹².

Em alguns medicamentos tópicos, usados como rubefacientes em medicina do desporto, utilizam-se os esterres do ácido nicotínico e o salicilato de metilo para aproveitar o seu efeito “urticante” e rubefaciente para “activar” a circulação e reduzir a dor.

A capsaicina, originalmente extraída do *Capsicum annuum*, que faz a depleção das terminações nervosas em substância P é utilizada topicamente no tratamento da dor mas, precisamente pela libertação de substância P, pode causar uma reacção de urticária no local da sua aplicação.

A clorhexidina, largamente utilizada como anti-séptico, aplicada na pele ou em especial nas mucosas, tem sido responsabilizada por casos de Urticária localizada ou generalizada e, excepcionalmente, anafilaxia^{13,14}. A realização de testes abertos e "prick tests" positivos, nestes indivíduos a clorhexidina causa desgranulação mastocitária e produção de sulfidoleucotrienos (CAST positivo) mas não parece envolver a participação de IgEs¹³. Outros desinfetantes como o formaldeído, a povidona iodada ou o clorocresol podem também ocasionar Urticária.

A nível ocupacional, um dos agentes mais frequentemente responsável por Urticária imunológica é o persulfato de amónio, usado em tratamentos capilares nos salões de cabeleireiro, particularmente como branqueador. Além de Urticária, o persulfato de amónio provoca asma nas cabeleireiras¹⁶ e é responsável por sintomas desagradáveis nalguns utentes durante o tratamento capilar, nomeadamente "picadelas" e prurido no couro cabeludo ou, mesmo, eritema e edema.

Alimentos ricos em histamina ou que induzem directamente desgranulação mastocitária podem, sobretudo em ambientes profissionais relacionados com a indústria alimentar, induzir reacções do tipo de urticária no local de contacto (ananás, tomate, queijos maduros, chucrute, pickles de arenque, mostarda)¹⁷. A bromelina, a enzima proteolítica presente no ananás, provoca frequentemente dermatite irritativa das mãos, mas pode também causar prurido e reacção urticariforme pois facilita a libertação de histamina pelos mastócitos^{3,17}. Outros alimentos ricos em lectinas, como os morangos, podem fazer a pontagem de IgEs não específicas previamente dispostas à superfície dos mastócitos e desta forma induzir a urticária, habitualmente quando manipulados ou ingeridos em grandes quantidades.

Apesar de desagradáveis na maioria dos casos, alguns sintomas da Urticária são aproveitados para obter o sabor ou sensação "picante" habitualmente bem apreciada em pastilhas elásticas, pastas de dentes ou bebidas gaseificadas que contêm aldeído cinâmico (cinamal)^{7,17}. Contudo, em indivíduos mais sensíveis e em concentrações mais elevadas, este constituinte pode ser responsável por edema dos lábios⁷.

Alguns agentes animados como os corais e anémonas e em particular as processionárias (*Thaumetopoea pityocampa*), possuem estruturas afiladas que penetram a epiderme humana e têm capacidade urticante (Figura 1 e 2)¹².

Apesar de algumas destas substâncias serem incluídas preferencialmente no grupo das Urticárias imunológicas, em casos pontuais foram identificadas IgEs específicas, como em Urticárias relacionadas com o persulfato de amónio ou com a processionária, donde foi isolado e caracterizado um alergénio sem homologia com os outros antigénios de insectos, a *Tha* pI^{11,12}.



Figura 1 Processionária dos pinheiros.



Figura 2 Detalhe da Processionária com as espículas duras que penetram na pele e provocam urticária

3.2. Urticária de contacto imunológica

3.2.1. Aspectos clínicos

A Urticária de contacto imunológica manifesta-se por urticária que se inicia poucos minutos após o contacto com a pele, semi-mucosa ou mucosa, podendo aqui, nomeadamente após contacto com a semi-mucosa dos lábios e a mucosa da cavidade oral, ocasionar angioedema. Numa fase inicial a lesão pode ficar confinada ao local estrito do contacto com o desencadente, mas pode ultrapassar esta área de contacto, estender-se a outras áreas do tegumento e generalizar-se. Também nesta forma de Urticária podem ocorrer, associadamente, manifestações nas mucosas expostas, ou não, directamente ao alérgénio (conjuntivite, rinite, asma, cólicas abdominais e diarreia) ou mesmo anafilaxia. Definem-se assim 4 estadios neste contexto de reacção, designado síndrome da urticária de contacto (Tabela 1)¹¹¹, como anteriormente referido.

A atopia, sobretudo a atopia pessoal, é um factor de risco muito significativo para a ocorrência destas Urticárias mediadas por IgEs.

A Urticária ocorre mais frequentemente nas mãos e antebraços e, habitualmente, em ambiente profissional, em particular em pessoal de saúde, veterinários, talhantes e indivíduos de matadouros, cozinheiros e outros manipuladores de alimentos, floristas, jardineiros e cabeleireiros¹¹¹. O trabalho profissional com a exposição repetida ao alérgénio e a coexistência de dermatite prévia das mãos, em que a pele lesada facilita a passagem dos alérgénios pelo estrato córneo, são certamente factores favorecedores de uma sensibilização a nível cutâneo, como parece ocorrer no caso da Urticária do látex nos profissionais de saúde. Ainda, a lesão do estrato córneo pela actividade profissional facilita a elicitação da Urticária em indivíduos sensibilizados por outras vias.

Fora do ambiente profissional, a Urticária do látex pode ocorrer em qualquer área do tegumento e sem obrigatoriedade de lesão prévia da pele, ainda que esta seja também um factor favorecedor. As crianças com espinha bífida sofrem de Urticária do látex aquando da manipulação com luvas, sobretudo em locais de continuidade da pele. A Urticária também é facilitada em áreas de pele mais fina, como no caso dos cosméticos em contacto com as pálpebras, ou quando o contacto ocorre numa mucosa ou semi-mucosa. Por vezes o contacto com o alérgénio nas palmas das mãos, onde o extracto córneo é mais espesso, é bem tolerado, mas surgem lesões na região peribucal no contacto esporádico com luvas ou ao encher um balão em látex, ou na glândula e corpo do pénis, durante o contacto com o látex do preservativo.

Nos indivíduos previamente sensibilizados a pólenes, látex e outros produtos vegetais ou animais, a exposição da mucosa oral a alimentos crus que contenham esses alergénios, ou outros muito similares e reconhecidos de forma cruzada, pode ocasionar urticária perioral e urticária ou angioedema dos lábios e da mucosa jugal e labial, palato, língua e orofaringe. Esta associação é habitualmente designada síndrome da alergia oral ou síndrome de hipersensibilidade de contacto a alimentos (oral allergy syndrome/food contact hypersensitivity syndrome)^{1,17,18,19}, incluído na síndrome látex-frutos, aves e ovos, e na mais vasta associação de polens-frutos¹⁹. Por exemplo, os indivíduos sensibilizados ao látex desenvolvem frequentemente esta reacção na presença de kiwi, banana, castanha, pêra abacate, manga, melão, papaia¹⁹, nabo ou curgettes²⁰; os indivíduos alérgicos às penas de aves podem desenvolver a reacção à gema do ovo; os indivíduos alérgicos aos pólenes de artemísia ou bétula reagem a especiarias e a frutos e legumes, como a maçã, pêsego, o aipo, a cenoura, etc.^{17,19}.

A Urticária por alimentos com início na mucosa oral e região peribucal pode estar associada a outras manifestações do tracto digestivo, como náuseas, vómitos, cólicas abdominais e diarreia, mas não é o mais habitual. A digestão das proteínas ao longo do tubo digestivo com perda da sua estrutura terciária, poderá justificar que na submucosa do duodeno ou intestino já não haja activação mastocitária e sejam desencadeados os sintomas típicos da hipersensibilidade do tipo I.

Estes sintomas poderão, contudo, ser facilitados em indivíduos sob terapêutica anti-ácida ou com refluxo gastroesofágico, que atrasa a digestão dos alimentos e a danificação das proteínas alergénicas. Também, nalguns alimentos cozinhados e expostos por alguns minutos a temperaturas $>80^{\circ}\text{C}$ o alergénio poderá sofrer modificações estruturais e não ocasionar sintomas¹⁹. Tal não ocorre, contudo com os alergénios de peixes e mariscos que são mais resistentes ao calor^{21,22}.

No caso de alergénios veiculados pelo ar, como o látex veiculado pelas partículas do pó de amido das luvas cirúrgicas, ou as farinhas em ambientes de padarias e pastelarias, pode ocorrer Urticária associada a conjuntivite, rinite ou asma alérgicas por exposição directa destas mucosas aos alergénios^{1,11,16}.

3.2.2. Agentes causais mais frequentes

Os alérgenos mais comuns nas Urticárias são as macromoléculas proteicas, habitualmente de alimentos, animais ou do látex, mas, a lista de proteínas identificadas como possível causa da Urticária imunológica é extensa e, em teoria, qualquer proteína capaz de sensibilizar e criar IgEs específicas, se tiver condições de contactar a pele e chegar às IgEs das células cutâneas poderá desencadear uma

Mais raramente, outras substâncias químicas não proteicas mas eventualmente acopladas a proteínas, como os isocianatos, os sais de metais e as resinas epoxy podem também desencadear uma Urticária imunológica, particularmente por via "airborne" em ambientes profissionais¹¹. No pessoal de saúde, a manipulação de antibióticos como a penicilina, amoxicilina e cefalosporinas pode induzir Urticária das mãos^{11,12}.

Estas pequenas moléculas podem também ocasionar Urticária do ambiente profissional como descrito com a aplicação de produtos solares contendo oxibenzona ou medicamentos tópicos contendo bacitracina ou polimixina B^{3,12}.

É de tal forma extensa a lista de alérgenos incriminados em Urticária imunológica que se torna impraticável fazer uma listagem exaustiva pelo que indicaremos apenas alguns dos principais responsáveis na Tabela 3.

Podemos considerar 4 tipos de causas mais frequentes de urticária de contacto, nomeadamente as Urticárias por **frutos, vegetais, especiarias, plantas e madeiras** (grupo 1), por **proteínas animais** (grupo 2), por **cereais** (grupo 3) e por **enzimas** (grupo 4)¹.

As proteínas envolvidas nestas reacções de hipersensibilidade imediata ao grupo dos **frutos, vegetais e especiarias** são, habitualmente, pan-alérgenos de plantas, como as profilinas ou as LTP (lipid transfer proteins), daí a frequência de reacções cruzadas entre os diferentes produtos de origem vegetal anteriormente referida. Mas, dentro destes ou de outros grupos de proteínas vegetais, existem alérgenos mais específicos de cada vegetal, nem sempre completamente identificados.

Tabela 3 – Principais agentes responsáveis por urticária de contacto imunológica e dermatite de contacto a proteínas e algumas das principais proteínas alergénicas identificadas (lista não exaustiva)

Látex (heveínas)

Frutos, vegetais e especiarias, plantas e madeiras (proflinas e LTP)

Pêssego, banana, kiwi, pêra abacate
Ameixa, pêra, maçã, melão, figo, ananás
Amêndoas, nozes e avelãs
Aipo, cenoura, endívias, pepino, alface, rúcula
Espargos, tomate, alho, cebola, batata
Pimenta verde, caril
Cogumelos shiitake ou *Boletus edulis*

Cereais

Arroz, trigo, milho, aveia, cevada

Animais mamíferos e aves

Pelo, saliva, sangue, líquido amniótico, placenta
Carne, leite e ovos
Vaca, porco, cordeiro, cavalo
Galinha, peru

Peixes, crustáceos e moluscos (Parvalbuminas e tropomiosina)

Bacalhau, arenque, salmão, atum, peixe-diabo, perca
Sardinha, cavala, linguado, truta, enguia
Anisakis simplex, *Hematodinium*
Nereis diversicolor, *Calliphora vomitoria*

Enzimas

Alfa-amilase, glucoamilase, celulase, xylanase
Proteases e papaína

Medicamentos e cosméticos

Penicilina, amoxicilina, cefalosporinas
Bacitracina, polímixina B
Oxibenzona, persulfato de amónio
Croteína Q, hidrolisados de proteínas de trigo


Outros agentes






Processionária (*Thaumetopoea pityocampa*)
Isocianatos, sais de metais, resinas epoxy

De todos estes alergénios, o **látex** obtido da *Hevea brasiliensis* é, ou foi até há poucos anos, a principal causa de U₁ imunológica. A alergia de contacto ao látex, descrita em 1927²³ na Alemanha²³ viria a ter a sua expressão máxima pelos anos 80-90. Estudos referentes a essa data demonstravam a presença de IgEs específicas e/ou reactividade nos testes cutâneos em cerca de 0.3 a 1% da população geral, mas com maior expressão nos grupos mais expostos a este alergénio, como no pessoal de saúde (10-20%) (Figura 3) e, em particular, nas crianças com espinha bífida (prevalência superior a 50%)^{23,24}. A divulgação e extensa utilização de objectos feitos à base de látex (luvas de borracha, preservativos, chupetas, tetinas de biberão, balões, objectos de uso médico como garrotes, cateteres e máscaras, etc.), mas também a generalização do uso de luvas e preservativos para evitar a transmissão de infecções (SIDA e hepatites) e, provavelmente, a pior qualidade dos produtos fabricados a mais baixo preço, foram certamente responsáveis pela elevada taxa de sensibilização ao látex²³. No caso das luvas cirúrgicas e de exame médico, a utilização de pó de amido, habitual até há poucos anos, foi também um factor favorecedor da sensibilização²⁵. O pó actua como importante veículo de transmissão para o látex, contamina o ar de instalações médicas onde regularmente se usam as luvas e permite a exposição de mucosas nasal e aérea, mais eficazes para a sensibilização. O contacto do pó com as mãos, pela sua acção higroscópica, torna a pele mais seca e, em indivíduos susceptíveis provoca uma dermatite irritativa das mãos, o que facilita a penetração dos alergénios e, consequentemente, a sensibilização. O amido pode ainda, raramente, ser a causa da U₁



Figura 3 Prick test positivo ao extracto de látex (L), comparado com a reacção à histamina (H) e controlo negativo (D).

A utilização de luvas sem pó, aliadas à progressiva substituição de luvas de borracha natural rica em látex por outras com reduzido teor em látex ou por luvas em borracha sintética (vinilo, nitrilo, poliestireno), foi um factor importante na redução da prevalência desta  dos sintomas associados (rinite e asma).

A  látex por contacto com luvas manifesta-se sobretudo a nível  das mãos e punhos, com prurido e lesões de urticária que, numa fase inicial podem surgir apenas sobre as articulações interfalângicas e metacarpo-falângicas, mas que com a continuação da exposição afectam todo o dorso da mão e punho. Pouparam habitualmente as palmas onde o estrato córneo é mais espesso. Outras áreas do tegumento podem ser afectadas, como a face, por contacto ocasional com a mão ou por via “airborne”. Estas  podem também generalizar-se. Além das mãos, a  látex pode ocorrer em outros locais dependendo da fonte de  exposição e do local de contacto: ocorre, por exemplo, nos lábios e face por contacto com a chupeta ou tetina do biberão ou ao encher um balão de borracha, na mucosa oral, vaginal ou rectal durante explorações médicas com luvas, na região genital pela exposição ao preservativo em látex, no couro cabeludo quando se utilizam produtos de látex em tratamentos capilares, etc.

A seiva da *Hevea brasiliensis* possui várias proteínas alergénicas, actualmente reconhecidas as heveínas 1 a 13 (Hev b 1 a Hev b 13), pertencentes a grupos de proteínas vegetais com diferentes funções na planta (quitinases, patatina, profilinas). A sensibilização a estas diferentes heveínas tem expressão característica nos vários subgrupos de doentes afectados pela alergia ao látex²³ e explica as diferentes reacções cruzadas com frutos, cereais ou outros alergénios vegetais observadas nos indivíduos alérgicos ao látex.







Os processadores de alimentos – cozinheiros, chefes, profissionais de “catering” – estão particularmente atreitos à sensibilização a **frutos, vegetais e especiarias**. Até ao momento há uma lista extensa destes produtos que induzem  unológica e esta lista não pára de aumentar. Salientamos  os frutos a banana, o kiwi, o pêsego (Figura 4), a ameixa, a pêra, a maçã, o melão, o figo, o ananás, os frutos secos como amêndoas, nozes e avelãs, entre os legumes o aipo, cenoura, endívias, pepino, alface, rúcula, espargos, tomate, alho (Figura 5), cebola, batata, e entre as especiarias, a pimenta verde, o caril, e, ainda, os cogumelos^{1,3,7,11,10,18}. Fora do ambiente profissional e, entre nós, uma das causas mais frequentes de  da síndrome de alergia oral é o pêsego (tanto a casca como  polpa), em particular devido ao seu alergénio Pru p3, uma proteína de transferência de lípidos²⁶.






Figura 4 Prick tests positivos ao pêsego, em teste de prick-prick, picando a casca ou a polpa.








Figura 5 Prick tests positivos ao alho fresco e ao alho em pó manipulado pelo paciente no local de trabalho¹⁰

Os jardineiros, trabalhadores em estufas de plantas, lojistas de mercearias (área de legumes e frutas), floristas e investigadores da área das plantas são frequentemente afectados por  plantas de várias famílias como as Asteraceae, Apiaceae, Agavaceae, Moraceae, Solanaceae e Alliaceae^{1,18}. Os alergénios pertencem a proteínas comuns das plantas como as profilinas do citoesqueleto e proteínas de transferência de lipídeos ou LTP (lipid transfer proteins)¹, justificando reacções cruzadas entre plantas de diferentes famílias¹⁸. Em criadores ou manipuladores de cogumelos shiitake (*Lentinus edodes*)²⁷ e/ou cogumelos porcini (*Boletus edulis*), foram também descritas , por vezes, aspectos mais típicos de DCP¹.

As **proteínas animais** representam, talvez, o maior grupo de substâncias responsabilizadas por  outras reacções imediatas (DCP), sendo também mais prevalentes em ambientes profissionais.

Os veterinários são uma das profissões mais afectadas por exposição não só aos pêlos dos animais, mas sobretudo aos seus fluidos. A exposição directa ao sangue, líquido amniótico e placenta durante os procedimentos obstétricos, em que não é fácil evitar completamente este contacto, ou à saliva e líquido seminal dos animais é causa frequente de  mãos e antebraços^{1,28}. A utilização de luvas durante longos  períodos de tempo aumenta a hidratação do extracto córneo que fica danificado e, a entrada destes alergénios no interior das luvas de protecção durante os procedimentos, aumenta o tempo de exposição ao alérgeno, deste modo facilitando a sensibilização.

A exposição ao pêlo da vaca é referida como a causa mais frequente de  profissional na Finlândia. O agente responsável é a lipocalina,  proteína transportadora de feromonas segregadas pelas glândulas apócrinas e que durante o processo de secreção se mistura com os pêlos¹². O pêlo de animais mais raros, como a girafa ou de animais de laboratório, pode também ser o responsável por .

A manipulação de animais (vaca, porco, cordeiro, cavalo) em matadouro, talhos ou no transporte e embalagem destes produtos é causa frequente de  para a sensibilização cutânea ou para o início da reacção a  produtos de origem animal pode contribuir o efeito irritante de algumas enzimas animais presentes nos seus fluidos, em particular as enzimas digestivas contidas nas vísceras do tubo gastrointestinal.

A exposição a produtos de origem animal utilizados em alimentação, como a carne e as vísceras de bovinos e ovinos ou de galináceos, o leite e derivados, os vários tipos de queijo e os ovos, são frequente fonte de exposição e causa de alergias em cozinheiros, chefes e indivíduos que preparam sandes, mas também fora do ambiente profissional¹³. Por vezes há reacções cruzadas entre os vários tipos de proteínas animais e até entre os seus pelos/penas e os produtos depois utilizados na alimentação, tais como entre alergénios da pena de galinha e do ovo¹⁹. Ao contrário, por vezes a reacção pode ser muito selectiva, como num caso de alergia apenas ao queijo parmesão²⁹.

Os animais marinhos, **peixes, crustáceos e moluscos**, são também fonte frequente de alergias em ambientes profissionais, sendo referido que esta alergia relacionada aos peixes ocorre sobretudo em comunidades em que é elevado o consumo de peixe²¹. A manipulação profissional pode ocorrer no ambiente marinho, em procedimentos de aquacultura ou na sua pesca, mas é na indústria de processamento destes alimentos que ocorre a maioria das alergias, nomeadamente durante procedimentos manuais de preparação dos peixes e mariscos, a remoção das cabeças dos camarões ou da crosta da lagosta ou o corte em fatias dos lombos dos crustáceos e peixes.

Além da atopia, parece ainda favorecer a sensibilização o trabalho húmido pelo contacto mantido com a água de lavagem rica em alergénios e, sobretudo, o contacto com água muito fria e com os produtos congelados, pois o frio é uma dos agentes físicos que danifica mais significativamente o estrato córneo. Este é também lesado durante a manipulação de crustáceos ou peixes cujo citoesqueleto duro provoca erosões ou ulcerações da pele. Ainda, em várias técnicas mais mecanizadas de preparação prévias à sua conservação (limpeza com jactos de água ou remoção das "cascas" dos crustáceos), há pequenos fragmentos que se destacam e são fonte de contaminação ambiental e sensibilização através das vias aéreas. Causam também, com alguma frequência, asma profissional²¹.



Nestes ambientes profissionais nem sempre é o peixe ou marisco o verdadeiro responsável pela alergia, mas sim parasitas dos peixes, como o *Anisakis simplex*, ou algas, como *Hematodinium*²¹. Entre os pescadores, as larvas e vermes usados como isco, como *Nereis diversicolor*, *Calliphora vomitoria*, *Lumbrineris impatiens*, têm também sido responsabilizados por UCI.

Nestes produtos alimentares, além do contacto com o produto fresco ou congelado, o produto cozinhado ainda pode desencadear sintomas. Algumas proteínas responsáveis por esta reacção, como as parvalbuminas, de que é exemplo a proteína muscular de 12kDa Gad c I, são relativamente resistentes à temperatura e à digestão²². Devido à semelhança entre estas proteínas, cerca de 70% dos indivíduos desenvolvem alergia a peixes de várias famílias^{21,22}. Nos crustáceos e moluscos, o agente mais frequentemente responsável é outra proteína muscular de maior peso molecular, a tropomiosina (Pen a I)^{21,22}, podendo esta também estar presente em vários crustáceos (camarão, lagosta e caranguejo) – Figura 6 – e nalguns moluscos bivalves, o que explica a reacção cruzada entre o camarão e/ou lagosta e as vieiras, ostras e lulas^{3,21}.

Entre os peixes responsáveis por alergias alimentares, destacamos o bacalhau, onde foi isolado o primeiro alérgeno envolvido nestas reacções imediatas (Gad cI de *Gadus morhua*), o arenque, o salmão, a sardinha, a cavala, o atum, o peixe-diabo, a perca, o linguado, a truta e a enguia, entre os crustáceos, o camarão, a lagosta e o caranguejo, e entre os moluscos, a lula, o mexilhão, a amêijoia, a ostra e a vieira^{1,3,21}.








Figura 6 Prick tests positivos com vários mariscos, utilizando fragmentos do marisco fresco aplicado sobre a picada com lanceta.

Entre os **cereais**, o arroz, o trigo, a aveia, a cevada, o milho, o malte, o sésamo e o amido de milho, têm sido responsabilizados por  contacto com farinhas, cosméticos ou com o pó das luvas  latex.

As farinhas de trigo, milho, aveia e arroz manipuladas pelos padeiros e pasteleiros ocasionam sintomas locais (mãos e antebraços) ou por via "airborne", por vezes acompanhados de sintomas respiratórios. Foram também recentemente descritos casos de reacções imediatas não profissionais induzidas pela farinha chappatti, uma farinha complexa constituída essencialmente por trigo completo misturado com malte e cevada e largamente utilizada na cozinha asiática³⁰.

Nestes cereais os alergénios responsáveis pertencem à família das proteínas com capacidade inibidora da tripsina e alfa amilase, que causam também asma em padeiros³¹. A instabilidade térmica destas proteínas explica a raridade de sintomas após exposição a alimentos cozinhados³¹.

A inclusão de hidrolisados de proteínas de trigo em cosméticos tais como cremes faciais, leites hidratantes, champôs e amaciadores do cabelo, tem sido causa de  UCI^{32,33}. O mesmo foi descrito com a aveia, frequentemente incluída  emolientes para o tratamento adjuvante da pele xerótica associada ao eczema atópico. Num estudo recente realizado em crianças atópicas, cerca de 20% tinham testes imediatos positivos à aveia e, destas, 30% sofriam reacções imediatas em testes de uso com emolientes contendo aveia³⁴. À semelhança destes casos por cosméticos, um hidrolisado proteico de colagénio, designado Crotéina Q, incorporado em amaciadores para reparar o cabelo fragilizado foi também implicado em casos de  UCI em cabeleireiros e em utilizadores^{12,32,35}.

Enzimas, como a alfa-amilase presente em farinhas utilizadas em padaria e pastelaria, e outras como a glucoamilase, celulase, xylanase, proteases e papaína são também causa de  DCP. Proteases presentes em detergentes domésticos  também causar UCI.

3.3. Dermatite de contacto a proteínas

A DCP é também uma reacção imediata ao contacto com proteínas vegetais, animais, de cereais ou enzimas. As lesões localizam-se sobretudo às mãos e, como referido, estas apresentam algum dano prévio da camada córnea que facilita o acesso das macromoléculas proteicas às IgEs presentes nas células de Langerhans e, assim, despertam uma reacção de hipersensibilidade retardada acelerada⁴.

A lesão prévia da pele pode ocorrer por irritação devido ao contacto repetido com o alimento, enzima ou outro alergénio que, além da capacidade antigénica possua capacidade irritante, pode ser devida a trabalho húmido e com luvas que mantêm a humidade e facilitam a irritação da pele, à exposição repetida a detergentes e solventes que danificam a camada córnea ou a uma dermatite atópica das mãos, situação em que o dano córneo é muito significativo. Sobre esta irritação com ou sem inflamação, logo após a exposição ao alergénio desencadeante, surge prurido e a pele fica vermelha com lesões urticariformes ou, mais frequentemente, com vesículas, como num eczema de contacto retardado⁴. A repetição destes surtos de inflamação contribui para a manutenção ou agravamento do eczema prévio, o que, por definição não ocorre na urticária em que há um *restitutio ad íntegro* após a evicção do alergénio.

Em comum com a UC, a DCP é uma resposta imediata com IgEs específicas do alergénio e o teste da picada (prick test) é também positivo na grande maioria dos casos.

As profissões e contextos em que ocorre a DCP são idênticos aos referidos para as UC imunológicas e os agentes associados a DCP têm sido descritos. Na grande maioria, também como causa de UC imunológicas, no mesmo paciente ou noutros pacientes.



4. Diagnóstico diferencial e diagnóstico etiológico

As reacções de contacto imediatas são habitualmente identificadas de forma fácil pelo paciente que, nos casos menores, muitas vezes nem recorre ao médico.

Na maioria dos casos, quando o paciente chega até nós, já não há sinais objectivos da urticária e é a descrição dos sinais e sintomas pouco após o contacto e a sua rápida e completa regressão ou, ocasionalmente, uma boa fotografia realizada na fase aguda, que nos permitem estabelecer o diagnóstico clínico de urticária de contacto.

Nos pacientes com DCP poderemos objectivar apenas um eczema das mãos e, se não efectuarmos um correcto interrogatório e não valorizarmos as queixas (surtos agudos, mas transitórios, de agravamento com prurido, eritema e pápulas ou vesículas desencadeados pelo contacto com a substância suspeita), poderemos deixar escapar uma situação em que o agravamento ou manutenção do eczema das mãos se deve a uma reacção imediata a produtos manipulados.

Após um correcto interrogatório, os testes que permitem comprovar o diagnóstico e confirmar a sua etiologia são os **testes cutâneos** de leitura imediata, eventualmente apoiados em “**testes *in vitro***” para pesquisa de IgEs específicas características das U imunológicas e das DCP.


São vários os **testes ‘*in vivo*’** a que podemos recorrer para estabelecer estes diagnósticos (Tabela 4). Mas os testes devem ser seleccionados em função do interrogatório e, sobretudo em reacções exuberantes, devem ser realizados sequencialmente de forma a evitar reacções positivas intensas ou um choque anafiláctico durante a realização dos testes. É importante que o doente não esteja sob o efeito de anti-histamínicos ou de outros fármacos com actividade anti-histamínica ou que interferem com a reacção de hipersensibilidade imediata (corticosteróides orais ou antidepressivos) ou anti-inflamatórios não esteróides inibidores das prostaglandinas que podem inibir uma UC ~ imunológica³⁶.

Tabela 4 Testes cutâneos utilizados no estudo das urticárias de contacto e dermatites de contacto a proteínas*

1	Teste epicutâneo aberto em pele sã (semi-oclusivo)
2	Teste epicutâneo aberto em pele lesada (ou semi-oclusivo)
3	Teste da picada ou prick test
4	Teste de escarificação ou scratch test
Outros - Scratch chamber test, teste de uso e rub test	

* Ordem de utilização dos testes cutâneos, particularmente em caso de UC exuberantes ou associadas a anafilaxia

Na programação dos testes cutâneos, habitualmente, inicia-se por um teste epicutâneo aberto na pele sã e, se este é negativo ao fim de 30-60 minutos, prossegue-se sequencialmente na realização de outros testes, como o teste aberto em pele lesada (indicado particularmente na DCP), o teste da picada ou prick test, o teste de escarificação ou scratch test, ou, eventualmente o “scratch chamber test”. No caso de cosméticos pode também realizar o “rub test” ou um teste de uso^{32,36}.

No **teste aberto** utilizamos o alergénio suspeito tal como este contacta com a pele em condições normais de uso (alimento, cosmético, líquido), mas humedecido em caso de pós ou sólidos. Podemos aplicar o alergénio numa pequena área de cerca de 1x1 a 3x3cm durante 15-60min, podendo recobri-lo durante esse período com um adesivo poroso (teste semi-oclusivo). Os testes são realizados na face anterior do antebraço, mas a face externa do braço ou o dorso parecem ser mais sensíveis nestes testes³⁶. Quando positivo, observa-se um eritema e/ou pápula com prurido, nos primeiros 60 minutos. A reactividade neste teste não distingue uma unológica de uma não imunológica.



No **teste aberto sobre pele lesada**, o método é idêntico, mas a aplicação é feita sobre a pele com eczema prévio, podendo o produto ser transitoriamente recoberto por adesivo poroso (Figura 7). Contudo, neste caso o prurido ou ardor ou um eritema discreto pode não ter significado. Por exemplo, em mãos com dermatite irritativa e fissuras superficiais, a aplicação de alguns alimentos, como o tomate ou a batata, provoca ardor e prurido em quase todos os indivíduos. Se estivermos perante uma UC DCP, além destas queixas observa-se eritema e uma pápula matosa antes dos 60 minutos ou, nalguns casos de DCP, observa-se mesmo o aparecimento de vesículas^{4,37} (Figuras 7, 8 e 9).



Figura 7 Teste aberto/semi-oclusivo sobre pele lesada. Reacção positiva com eritema e vesículas no local de contacto com a água de lavar peixe.



Figura 8 Reactivação imediata de lesão de eczema do punho ao aplicar fragmento de camarão, num caso de dermatite de contacto a proteínas..

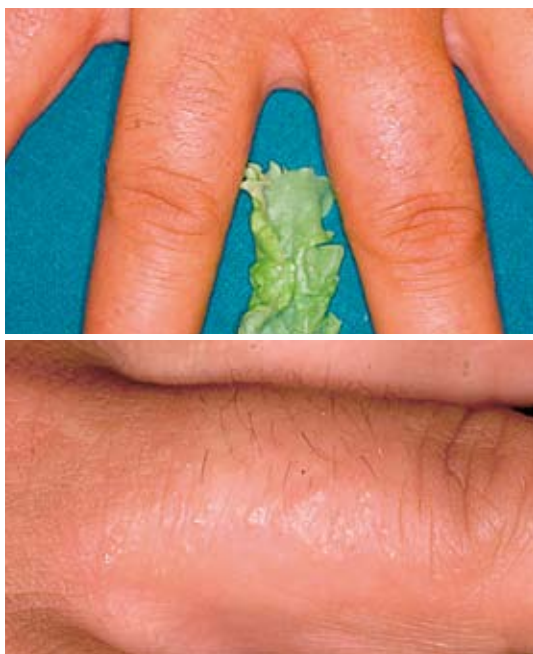


Figura 9 Eritema e vesículas aos 20-30 minutos após aplicação de fragmento de folha de alface, em teste aberto em pele lesada, numa dermatite de contacto a proteínas³⁷.

O **prick test** ou **teste da picada** pode ser realizado com extractos padronizados existentes para vários alergénios responsáveis por **U**as muitas vezes é preferível usar a substância desencadeante 'qual qual', como, exemplo, os alimentos frescos. Mesmo quando está identificado o principal alergénio de um alimento há sempre a possibilidade de se tratar de um caso mais raro de reacção a outro constituinte. Por outro lado, o uso de um alergénio padronizado permite excluir o efeito irritativo inerente de alguns alimentos, responsável por falsas reacções positivas. Quando realizados com produtos não padronizados, os prick tests positivos necessitam, para sua validação, de testes realizados nas mesmas condições em controlos.

As leituras dos prick tests devem ser efectuadas aos 30 e 60min, sempre comparando com o controlo positivo (histamina) e o controlo negativo (soro fisiológico). A pápula de urticária deverá ter, no mínimo, 3mm e pelo menos metade da reacção da histamina, desde que o controlo negativo seja completamente negativo^{32,36}.

A realização de testes imediatos com os produtos manipulados pelo doente não está completamente padronizada. No caso de cremes ou outros fluidos de cosméticos, pode colocar-se uma gota no antebraço e efectuar a picada com uma lanceta através da gota ou pode efectuar-se a picada com a lanceta e colocar de seguida a substâncias suspeita sobre a picada. Com alimentos frescos pode realizar-se o **teste "prick-prick"** ou **"prick-by-prick"**, em que, com a mesma lanceta, se faz a picada no alimento e depois na pele do antebraço do doente. Pode também realizar-se o teste de **U**olocando o alimento sobre a picada da lanceta durante 10-20 segundos ou fazer a picada através de uma fina porção do alimento que se deixa permanecer sobre a picada durante igual período de tempo.

O **teste de esscarificação** ou **"scratch test"** consiste na aplicação do alergénio sobre 2 ou 3 esscarificações lineares superficiais de 4-5mm, efectuadas com a lanceta ou com uma agulha para punção. Nestes casos é mais difícil interpretar a reacção observada, nomeadamente quando se trata de uma reacção discreta. No **"scratch-chamber test"** o alergénio colocado sobre a pele esscarificada é protegido com uma Finn-chamber ou outra câmara para testes epicutâneos durante 30-60min. Pode também ser utilizado este método para avaliar reacções de hipersensibilidade retardada por vezes associados às reacções imediatas.

Nos cosméticos usa-se, por vezes, o **teste de uso**, com avaliação imediata ou o chamado **"rub test"** pois o produto suspeito é levemente esfregado na pele normal^{32,36}.

Alguns destes testes são positivos tanto na imunológica, como na não imunológica. Assim, para distinguir estas duas formas, há necessidade de comprovar o envolvimento de IgEs específicas com **testes “in vitro”**. O doseamento da IgE total pode dar indicações sobre um possível fundo atópico mais propenso a estas reacções mas é a detecção e quantificação das IgEs específicas do alergénio que comprova o diagnóstico. São várias as técnicas e os kits disponíveis para estes exames, como o clássico RAST ou radioalergosorbent test, ultimamente substituído por técnicas idênticas no resultado final como o ImunoCAP, Elisa, imunofixação ou imunoblot³². Podem ser também efectuados testes de libertação de histamina ou de activação mastocitária (libertação de leucotrienos) ou basofílica¹³.

5. Tratamento



Habitualmente a simples evicção do contacto leva à resolução das lesões, não havendo necessidade de qualquer tratamento.

Nas situações agudas mais intensas pode haver necessidade de usar anti-histamínicos ou, nos casos mais graves, corticosteroide sistémico e/ou adrenalina.

O tratamento com anti-histamínico ou corticosteroide prévio à exposição pode reduzir a intensidade dos sintomas, mas em casos exuberantes não anula esta reacção.

Em algumas situações, sobretudo em formas menos exuberantes de UG e DCP, uma evicção parcial ou redução significativa da exposição aos alergénios pode ser satisfatória para prevenir os sintomas. Noutros casos mais severos, por exemplo de UG e látex, a entrada em ambiente hospitalar em que tenham sido usadas luvas em látex pode ser o suficiente para desencadear os sintomas. Assim as medidas de evicção devem ser adaptadas a cada caso.

Em muitos casos a utilização de luvas adequadas e outras medidas de protecção (máscaras) pode evitar o contacto directo do alergénio com a pele e assim prevenir os surtos de UG e DCP, nomeadamente em indivíduos que manipulam alimentos. No caso da UG e látex entre o pessoal de saúde, a utilização de luvas sem pó ou com reduzido teor em proteínas de látex, reduziu muito significativamente o número de casos de UG entre o pessoal de saúde²³. Nestes indivíduos, o ideal é a utilização de luvas sem látex ou com reduzido teor de látex, mas em casos menos graves com necessidade de contacto ocasional com luvas, pode ser adequado, colocar luvas de vinilo sob as luvas de látex.

A **imunoterapia** por via subcutânea ou via sublingual tem sido tentada em várias situações de hipersensibilidade imediata com sintomas cutâneos, com bons resultados na UG síndrome de hipersensibilidade oral ao pêssego³⁸ ou na UG , permitindo a manutenção da actividade profissional em  dos casos^{24,39,40}.

Bibliografia

1. Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from porteins: a review. *Contact Dermatitis*. 2008; 58:67-75.
2. Maibach H, Johnson H. Contacta urticaria syndrome: contact urticaria to diethyltolbutamide (immediate type hypersensitivity). *Arch Dermatol*. 1975; (111):726-30.
3. Kim E, Maibach H. Contact urticaria. Em: Greaves, MW; Kaplan AP Eds. *Urticaria and Angioedema*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2004:149-169.
4. Hannuksella M. Protein contact dermatitis. Em: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (Eds). *Contact Dermatitis*. 4.º ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:345-348.
5. Smith-Pease C, White I, Basketter D. Skin as a route of exposure to protein allergens. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27:296-300.
6. Rustemeyer T, van Hoogstraaten I, van Blomberg B, Scheper R. Mechanisms in allergic contact dermatitis. Em: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (Eds). *Contact Dermatitis*. 4.º ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:11-43.
7. Lahti A, Basketter D. Immediate contact reactions. Em: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P Eds *Contact Dermatitis*. 4.º ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:83-95.
8. Maintz L, Novak N. Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol*. 2007; 17:267-283.
9. Gonçalves M, Gonçalves S, Moreno A. Immediate and delayed hypersensitivity to chlorocresol. *Contact Dermatitis*. 1987; 17:46-47.
10. Gonçalves M, Chieira L, Gonçalves S. Immediate and delayed hypersensitivity to Garlic and Soybean. *Am J Contact Dermatitis*. 1999; 3:102-104.
11. Doutre M. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2005; 15:419-424.
12. Barbaud A. Urticaires de contact. *Ann Dermatol Vénéreol*. 2001; 128:1161-65.
13. Krautheim A, Jermann T, Bircher A. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the litterature. *Contact Dermatitis*. 2004; 50:113-116.
14. Sharma A, Chopra H. Chlorhexidine urticaria. a rare occurence with a common mouthwash. *Indian J Dent Res*. 2009; 20: 377-9.
15. Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Horikawa T. Anaphylaxis to polyvinylpirrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 2003; 48:133-136.
16. Williams J, Lee A, Metheson M, et al. Occupational contact urticaria. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 125-31.
17. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2008; 8:209-214.
18. Allikhan A, Chan H, Maibach H. Produce-induced contact urticaria and dermatitis: Solanaceae and Alliacea. *Contact Dermatitis*. 2009; 60:174-176.

19. Konstantinou G, Grattan C. Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33:383-389.
20. Pereira C, Tavares B, Loureiro G, Lundberg M, Chieira C. Turnip and zucchini: new foods in the latex-fruit syndrome. *Allergy*. 2007; 62:452-453.
21. Jeebhay M, Robins T, Lehrer S, Lopata A. Occupational seafood allergy: a review. *Occup Environ Med*. 2001; 58:553-562.
22. Seitz C, Bröcker E, Trautmann A. Occupational allergy due to seafood delivery: case report. *J Occup Med Toxicol*. 2008; 3:11.
23. Valls A, Pascual C, Matin Esteban M, Caballero M. Alergia al látex. *Allergol et Immunopathol*. 2004; 32:295-305.
24. de Queiroz M, Combé S, Bérard J, et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19:313-319.
25. Larese Filon F, Radman G. Latex allergy: a follow-up study of 1040 healthcare workers. *Occup Environ Med*. 2006; 63:121-125.
26. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos M, et al. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 149:65-73.
27. Aalto-korte K, Susitaival P, Kaminska R, Mäkinen-Kiljunen S. Occupational protein contact dermatitis from shiitake mushroom and demonstration of shiitake-specific immunoglobulin E. *Contact Dermatitis*. 2005; 53:211-213.
28. Bulcke D, Devos S. Hand and forearm dermatoses among veterinarians. *J EADV*. 2007; 21:360-363.
29. Williams J, Moyle M, Nixon R. Occupational contact urticaria from Parmesan cheese. *Contact Dermatitis*. 2007; 56:113-114.
30. Davies E, Orton D. Contact urticaria and protein contact dermatitis to chapatti flour. *Contact Dermatitis*. 2009; 60:113-114.
31. Cristaudo A, Simonato B, Pasini G, et al. Contact urticaria and protein contact dermatitis from corn in a patient with serum IgE specific for a salt-soluble corn protein of low molecular weight. *Contact Dermatitis*. 2004; 51:84-87.
32. Vigan M. Urticaire de contact immunologique aux cosmétiques. *Ann Dermatol Vénéreol*. 2009; 136:557-561.
33. Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahiout I, et al. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis*. 2006; 54:283-289.
34. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007; 62:1251-1256.
35. Niinimäki A, Niinimäki M, Mäkinen-Kiljunen S, Hannuksela M. Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. *Allergy*. 1998; 53:1078-1082.
36. Hannuksela M. Skin tests for immediate hypersensitivity. Em: Froesch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (Eds). *Contact Dermatitis*. 4.º ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:429-432.
37. Clerins I, Gonçalves M, Figueiredo A. Dermatite de Contacto Proteica à *Lactuca sativa* (alface). *Boletim Informativo do GPEDC*. 1999;13:49-54.

38. Pereira C, Bartolomé B, Asturias J, et al. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J.* 2009; 12:6553.
39. Pereira C, Rico P, Lourenço M, et al. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy.* 1999; 54:219-293.
40. Pereira C, Pedro E, Tavares B, et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2003; 53:217-225.

Urticária, formas especiais

Anabela Lopes

Urticária, formas especiais

Anabela Lopes

Este capítulo abordará as formas especiais de urticária e caracteriza-se pela sua heterogeneidade. Serão descritas as manifestações cutâneas que surgem associadas às hormonas progesterona e estrogénios. Serão avaliadas doenças e síndromes raras com manifestações clínicas de urticária, uns com carácter heredo-familiar como as síndromes auto-inflamatórias e as criopirinopatias e outras sem carácter heredo-familiar, como a síndrome de Schnitzler e de Gleich. Neste capítulo irão também ser abordadas algumas formas de urticária que pelas suas características, de acordo com as normas da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, recentemente publicadas, passaram a ser incluídas num grupo distinto das urticárias espontâneas e físicas, como a urticária colinérgica e a urticária aquagénica.

I. Dermatite autoimune à progesterona

A progesterona pode afectar a expressão da urticária de duas formas diferentes. A hipersensibilidade à progesterona pode ser a causa da manifestação de urticária na dermatite autoimune à progesterona¹. Por outro lado, a progesterona exógena ou endógena pode estar associada à melhoria dos sintomas de urticária².

A dermatite autoimune à progesterona associa-se a lesões cutâneo-mucosas de aspecto variável manifestando-se com carácter cíclico na fase luteínica do ciclo menstrual. Tipicamente, as manifestações precedem sete a dez dias o início da menstruação, quando a concentração da progesterona sérica está elevada, resolvendo ou melhorando espontaneamente com o termo desta. Clinicamente, as lesões incluem urticária, eritema polimorfo, desidrose palmo-plantar, eczema, estomatite e outras formas.

A positividade dos testes cutâneos à progesterona e a detecção de anticorpos anti-progesterona em alguns doentes, constituem evidências que favorecem a hipótese de que esta dermatite resulta de uma reacção autoimune à progesterona endógena. O mecanismo desta reacção autoimune à progesterona é desconhecido. O início da doença pode ocorrer após terapêutica com esta hormona, sugerindo que a progesterona sintética possa induzir reactividade cruzada com a homóloga endógena^{1,3}. Esta doença pode aparecer ou agravar durante a gravidez, já que os níveis altos de progesterona neste período poderão contribuir para o mecanismo imunológico responsável pela hipersensibilidade.

O diagnóstico pode ser efectuado com base nos testes cutâneos intradérmicos, com leitura imediata ou tardia, ou ainda mediante provocação oral ou intramuscular com progesterona^{1,3}.

O tratamento inclui fármacos que suprimam a ovulação, inibindo consequentemente a elevação da concentração de progesterona pós-ovulatória, os estrogénios conjugados⁴. Nos doentes que não beneficiam da administração dos estrogénios, o tamoxifeno poderá ser uma alternativa⁴. A busarelina, análogo da hormona libertadora da gonadotropina, pode ser útil na urticária induzida pela progesterona, sempre que os estrogénios estejam contraindicados⁵. Os anti-histamínicos não são eficazes e a corticoterapia em doses elevadas administrada previamente ou durante a menstruação pode melhorar os sintomas.

A ooforectomia bilateral é uma alternativa quando as outras terapêuticas não resultam, tendo em conta a gravidade da situação³.

Por oposição à urticária induzida por hipersensibilidade à progesterona na dermatite autoimune, está descrito um único caso de urticária crónica cíclica com resposta positiva à progesterona. De uma forma reprodutível, a urticária iniciava-se no final da menstruação, mantendo-se activa cerca de duas semanas. Observava-se regressão da urticária durante o período de elevada concentração de progesterona sérica. Terapêutica com medroxiprogesterona oral conduziu à regressão do quadro de urticária².

2. Dermatite autoimune aos estrogénios

A dermatite autoimune aos estrogénios caracteriza-se por manifestações cutâneo-mucosas que incluem urticária, eczema, lesões papulovesiculares ou prurido generalizado. A urticária associada à dermatite autoimune aos estrogénios ocorre diariamente exacerbando-se ciclicamente na fase pré-menstrual⁶. O diagnóstico baseia-se na história clínica e nos testes cutâneos intradérmicos positivos para os estrogénios.

Células de Langerhans e células dendríticas activadas foram observadas nas lesões cutâneas da dermatite autoimune aos estrogénios sugerindo que as células dendríticas possam estar envolvidas nos mecanismos imunológicos desta doença⁷.

Algumas alterações hormonais observadas incluem um aumento da concentração sérica de testosterona e LH e diminuição dos níveis de progesterona⁸.

O tratamento eficaz da dermatite aos estrogénios inclui terapêutica anti-estrogénica com tamoxifeno^{6,7}, devendo ser ponderado o risco-benefício, já que este fármaco diminui o risco de cancro da mama mas aumenta o risco de carcinoma do endométrio.

A terapêutica com progesterona pode também ser uma opção⁶, mas uma das complicações associadas a esta terapêutica são as metrorragias. A ooforectomia bilateral é uma terapêutica radical que deverá ser equacionada de acordo com a gravidade clínica, quando as outras alternativas não são eficazes⁹.

3. Síndromes auto-inflamatórias

As síndromes auto-inflamatórias são doenças genéticas raras caracterizadas por episódios espontâneos e recorrentes de inflamação, que se associam a múltiplas manifestações cutâneas que incluem urticária.

As principais síndromes auto-inflamatórias são as febres recorrentes hereditárias que incluem: a febre mediterrânica familiar (FMF), também conhecida por febre periódica; a síndrome periódica associada ao receptor TNF (TRAPS) e a síndrome de hiperimmunoglobulinémia D (HIDS). No grupo das síndromes auto-inflamatórias incluem-se, ainda, as febres periódicas hereditárias relacionadas com as mutações do gene CIASI (cold induced auto-inflammatory syndrome I), tais como a síndrome de Muckle-Wells, urticária familiar ao frio/síndrome auto-inflamatória familiar induzido pelo frio e o NOMID/ CINCA (neonatal-onset multisystemic inflammatory disease/chronic infantile neurological cutaneous and articular).

As síndromes auto-inflamatórias diferem das doenças autoimunes porque não apresentam auto-anticorpos, nem células T auto-activas. A descoberta do inflamassoma abriu novas perspectivas na patogénese das síndromes auto-inflamatórias^{10,11}. Em condições fisiológicas, as interacções entre proteínas dos complexos multiproteicos denominados inflamassomas, que fazem parte do sistema imune inato, desencadeiam eventos complexos resultando na maturação de citocinas pró-inflamatórias de IL-1 β , IL-18 e IL-33. Geralmente, as mutações das proteínas do inflamassoma originam síndromes auto-inflamatórias e, as suas mutações associam-se a processos inflamatórios em resposta a estímulos banais¹².

3.1. Febre mediterrânica familiar (FMF)

Trata-se duma doença autossómica recessiva, resultante de mutações no gene MEFV (MEditerranean FEver) localizado no cromossoma¹⁶, que codifica uma proteína denominada piriina (também conhecida por marenostrina)¹³. A FMF afecta selectivamente populações da zona mediterrânica, incluindo judeus sefarditas, turcos, árabes e arménios, assim como curdos, italianos e gregos.

A pirina modula a actividade de várias proteínas do inflamassoma, mediante ligação a estas. O domínio B.30.2 da pirina interage com a criopirina e caspase-1. O aumento de expressão do domínio B.30.2 da pirina diminui a activação da caspase-1 e diminui a produção de IL-1 β . Por outro lado, as mutações da pirina associam-se a um excesso de produção de IL-1 β na presença de estímulos banais^{14,15}.

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas. Os testes genéticos têm um valor predictivo positivo de 75% mas não são mandatórios para o diagnóstico. Em 90% dos casos os sintomas iniciam-se antes dos 20 anos de idade. As crises, com duração de horas a poucos dias (média de 3), caracterizam-se por febre elevada e inflamação de uma ou mais serosas: peritoneu em 90% dos casos, pleura, membrana sinovial e pericárdio. As serosites podem manifestar-se sob a forma de dor abdominal, toracalgia, artralgia ou artrite. A dor abdominal é com frequência grave, simulando, por vezes, a apresentação de um abdómen. Descrevem-se casos em que se efectuou laparotomia exploradora.

As lesões cutâneas estão presentes em 7 a 40% dos doentes e são variadas, incluem placas eritematosas simulando erisipelas, mas podem manifestar-se sob a forma de urticária e vasculite. Laboratorialmente, observa-se neutrofilia e aumento das proteínas da fase aguda.

A complicação mais grave é a amiloidose tipo AA que afecta o rim e evolui frequentemente para insuficiência renal crónica. Actualmente, a colchicina é considerada uma terapêutica eficaz na prevenção do aparecimento dos ataques e da nefropatia por amiloidose^{15, 16}. Nos doentes intolerantes à colchicina têm sido descritos alguns resultados positivos com o uso de anti-IL1 (anakinra) e anti-TNF- α (etanercept e infliximab)¹⁷.

3.2. Síndrome periódica associada ao Receptor TNF (TRAPS)

O TRAPS foi descrito pela primeira vez numa família de origem irlandesa e escocesa, tendo sido inicialmente denominado por Febre hiberniana familiar¹⁸. Actualmente, tem sido identificado em populações de diversas origens. É uma doença hereditária de transmissão dominante, que se associa a mutações do gene do receptor TNF no cromossoma 12p13¹⁹.

A média da idade de início situa-se aos 10 anos. Cada crise dura alguns dias a semanas, em média cerca de 2 semanas. Clinicamente, há febre, dor abdominal, inflamação localizada e *rash* migratório nos membros.

As manifestações cutâneas mais comuns são placas eritematosas do tipo celulite, associadas a dor nos músculos adjacentes e faceíte.

A urticária é menos frequente. As manifestações oculares podem incluir edema periorbital unilateral e mais raramente conjuntivite asséptica, uveíte e episclerite.

A colchicina não é eficaz. A corticoterapia com elevadas doses de prednisolona (superiores a 20 mg) controla os sintomas, mas a sua eficácia tende a diminuir com o tempo^{19,20}. Há alguns casos descritos em que a terapêutica com etanercept foi eficaz²¹. Não há na actualidade terapêuticas recomendadas, dado não existirem estudos controlados, tendo em conta a raridade da situação.

3.3. Síndrome hiperglobulinémia D (HIDS)

A primeira descrição ocorreu em 1984 numa família holandesa e, desde então, já foram descritos mais de 100 casos, 22 maioritariamente na Europa ocidental.

Esta síndrome ocorre por mutação no gene MK (mevalonato cinase) que causa vários graus de deficiência enzimática associando-se a um espectro clínico variado. É uma doença autossómica recessiva. A síndrome de hiperglobulinemia D corresponde ao grau mais ligeiro da doença. O defeito enzimático é máximo na acidúria mevalónica, que é uma doença pediátrica responsável por atraso no crescimento, alterações neurológicas graves, dismorfia, alterações oculares e episódios de febre.

A mevalonato cinase é uma enzima com um papel chave na via dos compostos isoprenóides, que participam nos processos de crescimento e diferenciação celular e funcionamento do citoesqueleto. A redução dos isoprenóides contribui para um aumento da IL-1 β , permitindo relacionar o defeito enzimático com os processos inflamatórios²³.

O início dos surtos inflamatórios ocorre no primeiro ano de vida na maioria dos casos, persistindo em média 7 dias e o intervalo entre eles situa-se entre as 4 a 8 semanas, sendo mais curto nas crianças e adolescentes²⁴.

A febre elevada é acompanhada em 60-75% dos casos por calafrios, dor abdominal, diarreia, vómitos, cefaleias, aralgias ou artrites, tipicamente das grandes articulações. As manifestações cutâneas incluem máculas e pápulas eritematosas, petéquias, eritema anular e urticária, para além de úlceras das mucosas. A presença frequente de linfadenopatias permite diferenciar esta síndrome das outras febres recorrentes hereditárias. As linfadenopatias cervicais estão presentes em 90% dos casos e são geralmente dolorosas.

Os níveis séricos de IgD estão elevados (> 100 IU/mL) durante e no intervalo dos ataques em doentes com idade superior a 3 anos. Apesar da denominação, os doentes podem apresentar níveis séricos normais de IgD, particularmente aqueles com idade inferior a 3 anos 25. Os níveis de IgA estão elevados em 80% dos casos.

3.4. Deficiência do C3b inativador

O C3b inativador cliva o factor C3b nas células ou em circulação e, conseqüentemente, activa a via alterna do complemento. Existem raros casos descritos de deficiência do C3b inativador. Apresentam como manifestações clínicas mais frequentes as infecções. Alguns associam-se também a aumento em circulação de complexos imunes, factor reumatóide e outros fenómenos imunológicos²⁶. Em situações excepcionais podem manifestar-se como urticária.

3.5. Síndrome de Blau

A Síndrome de Blau é uma doença genética rara, transmitida de forma autossómica dominante. Mutações no gene CARD 15 (caspase recruitment domain gene) são responsáveis pela síndrome de Blau²⁷. Este gene foi inicialmente identificado como o gene de maior susceptibilidade para Doença de Crohn.

O gene CARD 15 codifica uma molécula de reconhecimento celular do componente dos peptidoglicanos bacterianos com activação da via de NF- κ B^{28,29}. A identificação deste gene associou-se a novas hipóteses de desregulação da imunidade natural nas doenças inflamatórias intestinais, corroborando o facto de que um padrão de reacção anormal no reconhecimento de microrganismos intestinais possa estar envolvido na patogénese destas doenças.

Clinicamente, caracteriza-se por inflamação granulomatosa da pele, olhos e articulações. Frequentemente, os doentes apresentam artrites simétricas dos pulsos e mãos. O envolvimento do globo ocular sob a forma de uveíte bilateral constitui frequentemente a manifestação clínica mais grave da síndrome de Blau. As manifestações cutâneas incluem *rash* papulonodular eritematoso/ acastanhado e doloroso, que pode ser intermitente ou ainda, múltiplos nódulos subcutâneos apenas identificáveis mediante palpação.

3.6. Síndromes auto-inflamatórias relacionadas com o gene CIASI (CAPS) – Criopirinopatias

O gene CIASI codifica uma proteína denominada criopirina, NALP3, PYFALI ou mais recentemente NLRP3, localizado no cromossoma 1q44. As mutações CIASI são responsáveis pela febre familiar a frio, síndrome de Muckle-Wells e síndrome NOMID/CINCA³⁰. A criopirina encontra-se no inflamassoma, activa a caspase-1 e a forma pró-inflamatória de IL-1 β . O exacto mecanismo através do qual a mutação da criopirina é capaz de induzir os mecanismos inflamatórios subjacentes a estas síndromes permanece ainda por esclarecer³¹. Estas síndromes apresentam-se com episódios de febre associada a urticária, mas com manifestações distintas de doença multiorgânica e diferentes graus de morbidade e mortalidade, apesar de se associarem ao mesmo gene.

A nível do tratamento, têm-se obtido bons resultados com a administração de anakinra, antagonista recombinante do receptor da IL-1, constituindo uma evidência a favor de que estas doenças se poderão associar ao excesso de IL-1 β ^{32, 33}. O tratamento diminui a frequência das crises, mas não altera a progressão das manifestações neurológicas³⁴.

3.6.1. Síndrome auto-inflamatória induzida pelo frio (FCAS)

É a forma menos grave das síndromes relacionadas com o gene CIASI. Dados clínicos que evidenciaram uma resposta inflamatória, conduziram à substituição da designação inicial de febre familiar ao frio por síndrome auto-inflamatória familiar induzida pelo frio (FCAS).

Os sintomas incluem febre moderada, conjuntivite, artralrias e urticária. Caracteristicamente, o início dos sintomas ocorre minutos a horas após ter ocorrido exposição a temperaturas frias. As crises têm uma duração média de 24 horas. No intervalo dos sintomas, os doentes podem apresentar sintomas que incluem cefaleias, mialgias, astenia e *rash*. Estes sintomas são diários, manifestando-se sobretudo no final do dia.

3.6.2. Síndrome de Muckle-Wells (MWS)

A Síndrome de Muckle-Wells manifesta-se por episódios febris associados a urticária, surdez neurosensorial progressiva com início na infância e nefropatia tipo amiloidose AA³⁵. Outras manifestações clínicas são as artralrias/ artrites, dor abdominal e conjuntivite. Numa coorte europeia, 25% dos doentes apresentavam amiloidose.

A clínica não se associa à exposição ao frio. Os surtos agudos resolvem espontaneamente 12 a 36 horas após o seu início, recorrendo a intervalos variados de semanas. Idade de início é variável.

3.6.3. NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disorder)

A doença inflamatória multisistémica de início neonatal (NOMID), previamente designada por CINCA (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome) é caracterizada por manifestações neonatais neurológicas, cutâneas e articulares. Nos primeiros dias de vida pode surgir urticária. Há envolvimento das articulações dos joelhos e dos ossos longos. Meningite crónica asséptica e atraso mental desenvolvem-se progressivamente na infância³⁶.

As manifestações no sistema nervoso central são devastadoras e associam-se a uma mortalidade de 20% antes de atingir a idade adulta³⁷.

4. Síndrome de Schnitzler

A Síndrome de Schnitzler é uma doença rara descrita em 1972 por L Schnitzler. Em 2001, Lipsker e col. introduziram um conjunto de critérios diagnósticos, definindo síndrome de Schnitzler pela associação de dois critérios major, urticária crónica e gamapatia monoclonal IgM, acompanhada de pelo menos dois critérios minor: febre intermitente não explicada, artralgia/artrite, dor osteo-articular, hepato/ou esplenomegália, linfadenopatias periféricas, alterações ósseas, velocidade de sedimentação globular elevada e leucocitose³⁸. Mais recentemente, foi descrita uma variante desta síndrome que se caracteriza por gamapatia monoclonal do tipo IgG.

A urticária é frequentemente a primeira manifestação, consistindo em lesões anulares e maculopapulares, habitualmente sem prurido. Cerca de 45% dos doentes evolui para prurido.

O diagnóstico diferencial é importante, devendo ser excluídas doenças hematológicas como a gamapatia monoclonal, mieloma múltiplo, síndromes autoimunes hereditárias, vasculite urticariana hipocomplementémica, entre outras patologias.

Habitualmente, tem evolução benigna, no entanto, pode evoluir para doença linfoproliferativa, nomeadamente macroglobulinémia de Waldenstrom⁴⁰. Em alguns casos observou-se evolução para linfoma linfoplasmocítico, mieloma, linfoma B da zona marginal⁴¹ e amiloidose⁴².

Alguns autores consideram que as lesões desta síndrome são de vasculite urticariana, estando descritos em alguns casos autoanticorpos anti-IgM⁴³ e também anticorpos anti-IL1.

Actualmente, não estão definidos fármacos para o tratamento da síndrome de Schnitzler. Os anti-histamínicos não são eficazes. São necessárias doses elevadas de corticóides para redução da sintomatologia. Vários fármacos como a colchicina, interferão- α , talidomida, pefloxacina têm sido utilizados com resultados controversos. A administração de anakinra, antagonista do receptor da IL-1 mostrou ser eficaz em alguns doentes⁴⁴.

5. Síndrome de Gleich

Descrito em 1984, a síndrome de Gleich também designada por angioedema episódico associado a eosinofilia caracteriza-se pelo aparecimento de episódios recorrentes de angioedema / urticária, hipereosinofilia e hiper-IgM⁴⁵. Em contraste com as síndromes hipereosinofílicas primárias têm um prognóstico favorável, já que não há envolvimento de órgão.

Manifesta-se sobretudo em doentes jovens, frequentemente com menos de 40 anos. As lesões de urticária que acompanham o angioedema não apresentam prurido. A febre é persistente mas não elevada. A eosinofilia pode atingir valores superiores a 30 000/mm³.

O diagnóstico é de exclusão, devendo ser excluídas outras doenças que associam angioedema e hipereosinofilia, nomeadamente filariose, síndrome hipereosinofílica primária, síndrome de Wells (celulite eosinofílica) e fasceíte eosinofílica.

A patogenia é desconhecida. Os eosinófilos desempenham um papel central, com um tropismo para a pele, mas o mecanismo inicial é desconhecido. Estudos imunológicos sugerem uma estimulação de células T helper, com produção de citocinas IL-5 e IL-6, que estimulam a migração e activação de eosinófilos⁴⁶.

Não há um tratamento específico para a síndrome de Gleich. A corticoterapia de curta duração permite habitualmente controlar os episódios. A resposta favorável à corticoterapia constitui um argumento a favor do diagnóstico⁴⁷.

6. Angioedema não episódico associado a eosinofilia

O angioedema não episódico é considerado uma forma menos grave da síndrome de Gleich. Só está descrito em doentes japoneses⁴⁸. Caracteriza-se por angioedema não episódico das extremidades, acompanhado por eosinofilia. Urticária e aumento de IgM estão presentes, respectivamente em 33,3 e 3,3% dos doentes descritos⁴⁸.

Frequentemente, observa-se remissão espontânea do angioedema e eosinofilia, sem necessidade de corticoterapia, sendo absolutamente desconhecidos os mecanismos patogénicos.

7. Síndrome de Clarkson

A síndrome de Clarkson ou síndrome de hiperpermeabilidade capilar idiopática é secundária a uma extravasão das proteínas plasmáticas, associando-se uma hipoproteinémia paradoxal no contexto de hemoconcentração⁴⁹. A fisiopatologia não está esclarecida e o tratamento não é consensual.

8. Urticária colinérgica

A urticária colinérgica foi pela primeira vez descrita em 1924 por Duke. Apesar de ser uma forma induzida de urticária, não é actualmente classificada como urticária física; já que que o aparecimento das lesões se deve ao aumento da temperatura corporal e não está dependente de um estímulo externo.

Clinicamente, define-se pelo aparecimento de prurido e lesões características após aumento da temperatura corporal. As lesões apresentam-se como pequenas pápulas, punctiformes (1 a 5 mm de diâmetro), com eritema circundante, mais frequentes no tronco e extremidades, Figura 1. Iniciam-se cerca de 2 a 30 minutos após o estímulo desencadeante e duram cerca de 30 minutos. A elevação da temperatura corporal pode ocorrer quer de forma activa mediante exercício (Figura 2), quer de uma forma passiva através por exemplo de um banho quente. Pode surgir associada a angioedema.



Figura 1 Urticária colinérgica. Lesões micropapulares muito pruriginosas na área escapular após prova de exercício com aumento da temperatura corporal.

A patogénese não está clarificada. Em alguns doentes, a injeção de acetilcolina induz o aparecimento das lesões típicas⁵⁰. A acetilcolina poderá assim desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de sintomas de urticária colinérgica. O teste intradérmico com injeção de metacolina (0.01 a 0.05mg), pilocarpina ou soro hipertónico, tem uma limitada sensibilidade, sendo positivo em apenas cerca de um terço dos casos, embora habitualmente identifique as formas mais graves; quando positivo, as lesões surgem após 5 a 15 minutos, Figura 3.



Figura 2 Teste de exercício físico em área corporal oclusiva.

Outros mecanismos de patogênese da urticária colinérgica estão centralizados no estudo do suor. Adachi e colaboradores demonstraram-se a existência de reacções do tipo imediato após execução de testes intradérmicos com suor autólogo⁵¹. Alguns autores demonstraram hipersensibilidade a antígenos do suor autólogo em doentes com dermatite atópica⁵², na dependência de uma resposta IgE. Os doentes com urticária colinérgica frequentemente têm dermatite atópica. Outros trabalhos demonstraram que antígenos de suor purificados são capazes de induzir libertação de histamina em basófilos de doentes com urticária colinérgica, estabelecendo correlação entre esta capacidade libertadora de histamina e o grau de actividade da urticária⁵³. Adachi também demonstrou que leucócitos de indivíduos saudáveis eram capazes de libertar histamina quando expostos ao suor após terem sido sensibilizados com o soro de doentes, demonstrando a existência de um mecanismo mediado por IgE⁵¹.

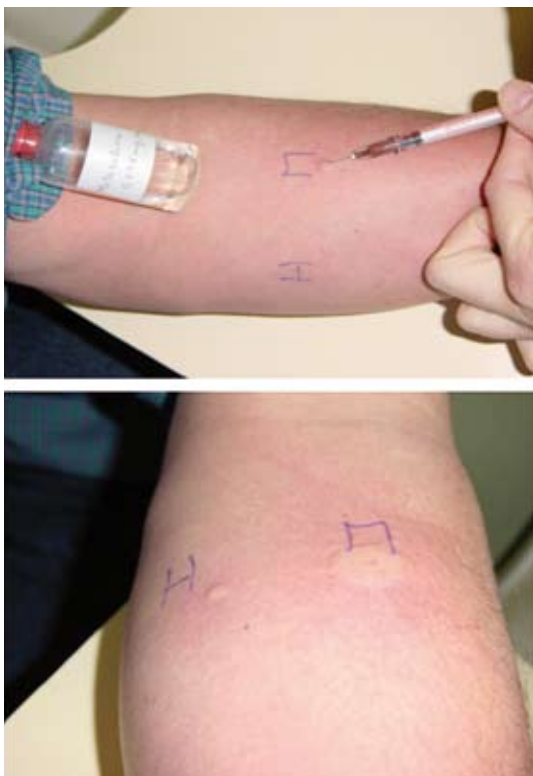


Figura 3 Teste intradérmico com metacolina a 0.045mg/ml.

Não está ainda demonstrado porque só alguns doentes desenvolvem lesões típicas após testes intradérmicos com acetilcolina, provavelmente estará associado a um possível mecanismo de sensibilização ao suor.

Alguns autores, com base nestes dados, propuseram uma classificação de urticária colinérgica em dois subtipos. Urticária colinérgica do tipo folicular que inclui os doentes que desenvolvem lesões de urticária associadas aos folículos pilosos, teste de acetilcolina negativo, sem hipersensibilidade ao suor e teste de soro autólogo positivo. Urticária colinérgica do tipo não folicular habitualmente com teste de acetilcolina positivo e hipersensibilidade ao suor, demonstrada mediante teste do suor autólogo⁵⁴.

Os testes de provocação para diagnóstico incluem a prova de esforço em tapete rolante ou bicicleta. A prova de esforço, através do exercício em tapete rolante, com roupa impermeável, durante 10 a 15 minutos ou corrida livre até 30 minutos, reproduzem o rash característico até aos 30 minutos, Figura 2. Se o teste de provocação com o exercício é positivo, deve ser efectuado, 24 horas após, o teste de aquecimento passivo com imersão em banho quente (42°C) durante 10 a 20 minutos.

Na abordagem terapêutica, devem ser empreendidas medidas de evicção dos factores desencadeantes. Muitos doentes podem beneficiar do uso de anti-histamínicos. A hidroxizina e os anti-histamínicos não sedativos têm demonstrado eficácia.

A doxepina, anti-depressivo tricíclico com actividade antihistamínica, efeito sedativo e ansiolítico tem, também, actividade anticolinérgica pelo que na dose de 25-50mg/dia tem demonstrado efeito muito favorável em doentes refractários a tratamento com antihistamínicos HI convencionais^{55,56}.

Não há evidências clínicas quanto ao benefício do uso de anti-H2, antileucotrienos. Em formas mais graves pode ser usado o danazol e mais recentemente o omalizumab. A nível mundial, para o tratamento da urticária colinérgica estão descritos dois casos de uso de omalizumab com sucesso^{57,58} e um refractário⁵⁹. O mecanismo de acção do omalizumab na urticária colinérgica permanece por esclarecer. Alguns autores descrevem uma reacção de hipersensibilidade tipo I ao suor, podendo este constituir um possível ponto de actuação do omalizumab.

9. Urticaria aquagénica

A primeira descrição de urticária aquagénica ocorreu em 1964 por Shelley e Rawnsley⁶⁰. É uma urticária rara, com predisposição pelo sexo feminino⁶⁰. Estão descritos alguns casos de incidência familiar. Caracteriza-se pela formação de lesões urticarianas perifoliculares, após contacto com água, independentemente da temperatura. Pode associar-se a urticária colinérgica e ao frio.

A patogénese desta forma de urticária não está completamente esclarecida, vários mecanismos foram propostos. Shelley e Rawnsley sugeriram que a reacção da água com o estrato córneo ou das glândulas sebáceas formaria uma substância tóxica que seria absorvida pela pele, originando a desgranulação dos mastócitos⁶⁰. Czarnetzki sugeriu a existência de um antigénio hidrossolúvel na epiderme que em contacto com a água se difundiria para a derme sendo responsável pela libertação dos mastócitos⁶¹. A histamina parece ser um mediador importante na patogénese da urticária aquagénica, outros mediadores provavelmente envolvidos poderão ser a acetilcolina, a serotonina e a bradicinina.

Clinicamente, as lesões descrevem-se como pequenas pápulas eritematosas (1 a 3 mm de diâmetro), perifoliculares e muito pruriginosas. Têm início cerca de 2 a 30 minutos após contacto com água, independentemente da sua temperatura ou salinidade, Figura 4.

Para estabelecer o diagnóstico correcto de urticária aquagénica é fundamental excluir outras formas de urticária física, como a urticária ao frio e a urticária colinérgica. O diagnóstico é confirmado pela aplicação de uma compressa de água à temperatura corporal (35°C) na pele, por um período de 30 minutos.

A terapêutica inclui a utilização de anti-histamínicos. Nos casos refractários a estes fármacos podem ser usados anticolinérgicos como a escopolamina⁶². Há casos descritos que evidenciam melhoras com o uso de cremes de barreira antes da exposição à água⁶³.



Figura 4 Lesões papulares eritematosas perifoliculares muito pruriginosas, iniciadas após 10 minutos do contacto com água.

Bibliografia

1. Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:469-77.
2. Mittman RJ, Bernstein DI, Steinberg DR, Enrione M, Bernstein IL. Progesterone-responsive urticaria and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:304-10.
3. Vasconcelos C, Xavier P, Vieira AP, Martinho M, Rodrigues J, Bodas A, et al. Autoimmune progesterone urticaria. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:245-7.
4. Moghadam BK, Hersini S, Barker BF. Autoimmune progesterone dermatitis and stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:537-41.
5. Yee KC, Cunliffe WJ. Progesterone-induced urticaria: response to buserelin. *Br J Dermatol* 1994;130:121-3.
6. Shelley WB, Shelley ED, Talanin NY, Santoso-Pham J. Estrogen dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:25-31.
7. Yotsumoto S, Shimomai K, Hashiguchi T, Uchimiya H, Usuki K, Nishi M, et al. Estrogen dermatitis: a dendritic-cell-mediated allergic condition. *Dermatology* 2003;207:265-8.
8. Leylek OA, Unlu S, Ozturkcan S, Cetin A, Sahin M, Yildiz E. Estrogen dermatitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:97-103.
9. Mayou SC, Charles-Holmes R, Kenney A, Black MM. A premenstrual urticarial eruption treated with bilateral oophorectomy and hysterectomy. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:114-6.
10. Martinon F, Tshopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory disease. *Cell* 2004;117:561-74.
11. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic auto-inflammatory syndromes: Understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Current Allergy Asthma Rep.* 2008;8:288-98.
12. Stojanov S, Kastner. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:589-99.
13. The French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-32.
14. Papin S, Cuenin S, Agostini L, et al. The SPRY domain of pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients interacts with inflammasome components and inhibits pro-IL1 β processing. *Cell Death Differ* 2007;14:1457-66.
15. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76:227-33.
16. Stankovic K, Grateau G. Auto inflammatory syndromes: Diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2007;74:544-50.
17. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, et al. Treatment options in colchicines resistant Familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S99-103.

18. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982; 204:469-80.
19. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, et al.: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999, 97:133-44.
20. Kimberley FC, Lobito A, Siegel R, Sreaton GR. Falling into TRAPS - receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Arthritis research therapy* 2007; 9:217-9.
21. Arostegui JJ, Solis P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P, Plaza S, Vives J, Gomez S, Yague J: Etanercept plus colchicines treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr* 2005, 164:13-16.
22. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 19:1087-90.
23. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2794-803.
24. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 133-44.
25. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
26. Solal-Celigny P, Laviolette M, Hebert J, Atkins C, et al. *Clin Exp Immunol* 1982;42:197-205.
27. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M et al: CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
28. Girardin SE, Hugot JP, Sansonetti PJ: Lessons from Nod2 studies: towards a link between Crohn's disease and bacterial sensing. *Trends Immunol* 2003;24:652-58.
29. Punzi L, Furlan A, Podswiadek M, Gava A, Valente M, Marchi M, Peserico A. Clinical aspects of Blau syndrome: a 25-year follow-up of one family and a literature review. *Autoimmunity reviews* 2009;8:228-32.
30. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIASI mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004; 103:2809-15.
31. McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007; 13:381-88.
32. Caroli F, Pontillo A, D'Osualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:473-8.

33. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50:607-12.
34. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins, et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3738-9.
35. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962; 31:235-48.
36. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981; 99:79-83.
37. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Supp* 1987; 66:57-68.
38. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome: Four new cases and review of the literature. *Medicine* 2001; 80:37-44.
39. Akimoto R, Yoshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M. Schnitzler's syndrome with IgG kappa gammopathy. *J Dermatol* 2002; 29:735-8.
40. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Reisenleiter M, Goupille P, Lorette G. Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia): evolution to Waldenstrom's disease is not uncommon. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:413.
41. Dalle S, Balme B, Sebban C, Pariset C, Berger F, Thomas L. Schnitzler syndrome associated with systemic marginal zone B cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:827-9.
42. Lecompte M, Blais G, Bisson G, Maynard B. Schnitzler's syndrome. *Skeletal Radiol* 1998; 27:294-6.
43. Lipsker D, Spehner D, Drillien R, Schmitt P, Cribier B, Heid E, et al. Schnitzler syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions. *Br J Dermatol* 2000; 142:954-9.
44. Devlin L, Wright G, Edgar D. A rare cause of a common symptom, Anakinra is effective in the urticaria of Schnitzler Syndrome: a case report. *Cases Journal* 2008; 1:348.
45. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310:1621-6.
46. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001; 144:169-74.
47. Abouzahir A, Chaurin P, Coutant G, Garcin JM. Le syndrome de Gleich. Un cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2005;26: 137-140.
48. Matsuda M, Fushini T, Nakamura A, Ikeda S. Nonepisodic angioedema with eosinophilia: a report of two cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006; 25:422-25.
49. Bénédict M, Kliinisk A, Porte L. Une rhabdomyolyse fatale d'étiologie inhabituelle: le syndrome de Clarkson. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 19:761-2.

50. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1978; 98:47-51.
51. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994; 7:142-9.
52. Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, Koro O, Yamamoto S. IgE mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:335-40.
53. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Shindo H, Hide M. Sweat antigen histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol* 2009; 160:426-8.
54. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:397-402.
55. Vieira R, Figueiredo A. Prurido: da etiopatogenia às estratégias diagnósticas e terapêuticas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31:45-56.
56. Figueiredo A, Ribeiro CA, Gonçalo M, Almeida L, Poiars-Batista A, Teixeira F. Mechanism of action of doxepin in the treatment of chronic urticária. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4:147-58.
57. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:247-9.
58. Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:333-7.
59. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticária. *Clin Exp Dermatology* 2009; 19 (in press)
60. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. *JAMA*. 1964; 189:119-22.
61. Tkach JR. Aquagenic urticaria. *Cutis*. 1981; 28:454-63.
62. Baptist AP, Baldwin JL. Aquagenic urticaria with extracutaneous manifestations. *Allergy Asthma Proc*. 2005; 26:217-20.
63. Bayle P, Gadroy A, Messer L, Bazex J. Localized aquagenic urticaria: efficacy of a barrier cream. *Contact Dermatitis*. 2003; 49:158-72.

Particularidades na criança

Paula Leiria Pinto

Particularidades na criança

Paula Leiria Pinto

1. Introdução

A urticária (com ou sem angioedema) na criança é uma entidade clínica frequente, em geral auto-limitada e de gravidade ligeira. Por gerar ansiedade nos pais, mesmo nas formas ligeiras, constitui motivo comum de recurso aos Serviços de Urgência¹.

Estima-se que afecte entre 2,1 a 6,7% das crianças, de acordo com vários autores, correspondendo a grande maioria a formas agudas e intermitentes².

Apesar da aparente benignidade da situação clínica, um estudo realizado na Austrália mostra aumento da taxa de hospitalização por urticária, nos últimos anos, sobretudo no grupo etário abaixo dos 5 anos³. Salientaria ainda o impacto negativo na qualidade de vida, superior ao da asma brônquica, na sua forma crónica⁴.

2. Abordagem diagnóstica

Na abordagem diagnóstica devemos ter em consideração as principais causas da urticária, encarando-a como uma manifestação de doença alérgica, infecciosa ou autoimune.

Um inquérito rigoroso onde são pesquisados os factores desencadeantes, a duração e a distribuição das lesões, relação com alimentos, medicamentos, infecções, látex, ambiente (ex. animais domésticos, ácaros,...), elementos físicos (ex. frio, pressão,...), assim como a história pessoal e familiar de doença alérgica, é fundamental⁵.

Destacava a necessidade de avaliar e excluir a presença de compromisso respiratório resultante do angioedema associado à urticária ou da presença de um quadro de anafilaxia.

Quando na história clínica existe suspeita de alergia IgE mediada (ex. a alimentos ou medicamentos) deverão ser realizados testes cutâneos ou doseamentos das IgE específicas séricas, adequados.

Perante formas graves de urticária ou deficiente resposta à terapêutica sugere-se a realização da seguinte investigação: hemograma completo, velocidade de sedimentação, testes função hepática (exclusão de hepatites virais se valores aumentados), exclusão de doença celíaca, função tiróideia e anticorpos anti-tiróideus, anticorpos anti-nucleares (ANA), complemento/inibidor C1 (C3, C4, CH100, inibidor C1 esterase), crioproteínas séricas e exclusão de doenças infecciosas (virais, bacterianas, parasitoses, passadas ou actuais) e urina tipo II. Devem também ser efectuados testes para avaliação do dermatografismo e de outras urticárias físicas.

Quando a história de urticária crônica idiopática é típica não se justificam investigações laboratoriais extensas, assim como a repetição das mesmas ao longo do tempo, pois raramente são úteis⁶.

Nesse sentido, pais e doentes devem ser informados que nem sempre é possível identificar a causa.

3. Urticária Aguda

É a mais frequente na criança e jovem, Figura 1. O estudo de Liu T. et al⁷ realizado num Serviço de Urgência Pediátrico sobre a etiologia do primeiro episódio de urticária aguda mostrou que a etiologia variava com o grupo etário, sendo as infecções (48,4%) a causa mais frequente, seguida pelos alimentos, medicamentos e a idiopática.

Principais causas de urticária aguda

- **infecções**
- **alimentar:** leite, ovo, peixe, amendoim e frutos secos, frutos, marisco
- **fármacos:** antibióticos (ex: penicilina) e sulfonamidas, AINE e ácido acetil-salicílico
- **idiopática**



Figura 1 Urticária aguda em criança de 4 anos

Saliente-se ainda que a prevalência das infecções diminui com a idade contrariamente às reacções a alimentos e medicamentos, as quais se tornam mais comuns na adolescência.

Em relação ao tipo de infecções associado à urticária, destacaria as infecções respiratórias, envolvendo sobretudo as vias respiratórias superiores, as gastroenterites e as infecções urinárias. Os vírus são os agentes etiológicos mais comuns, sendo responsáveis por exantemas urticariformes, em geral transitórios e que tendem a melhorar com a resolução da infecção. Tem sido possível confirmar infecções por enterovírus, parvovírus B19, Epstein-Barr, citomegalovírus, entre outros⁷. Quer as infecções por estreptococos β -hemolítico do grupo A, agente bacteriano comum na criança, quer as infecções por *Mycoplasma Pneumonia* e podem cursar com um exantema urticariforme, sendo importante a sua identificação pois tratam-se de infecções tratáveis.

A distinção em termos clínicos entre a urticária causada por infecção e a induzida por medicamentos é um desafio e conduz frequentemente a diagnósticos erróneos de alergia medicamentosa. Em relação aos fármacos mais incriminados temos os antibióticos β -lactâmicos, sulfonamidas e anti-inflamatórios não esteróides (AINE). No entanto, todo e qualquer medicamento deve ser considerado causa potencial da urticária ou angioedema e é recomendável a sua suspensão. Se necessário deve optar-se por um fármaco alternativo, sem reactividade cruzada⁸.

Os alimentos são outra das principais causas de urticária aguda, encontrando-se raramente associados às formas crónicas. Nas idades mais precoces estão geralmente implicados o leite, ovo, peixe, trigo e o amendoim enquanto o marisco, frutos secos e os frutos, tendem a ser mais prevalentes com o avançar da idade.

Podemos ter quadros de urticária de contacto associados à exposição a alergénios, alimentares ou de animais domésticos, a substâncias químicas ou a agentes com efeito irritante, entre outros.

A alergia ao látex deve ser excluída particularmente nos grupos de risco, nomeadamente crianças com espinha bífida ou com malformações urológicas, submetidas a múltiplas intervenções cirúrgicas, nos primeiros anos de vida.

Menos comum é a exposição aos meios de contraste iodados, de baixa osmolaridade e não iónicos, tendo Dillman et al⁹ encontrado uma incidência de 0,18% de reacções urticarianas, num total de 11306 administrações, a crianças.

As reacções transfusionais são em geral uma causa óbvia. Ter presente que no défice absoluto de IgA existem anticorpos anti-IgA e há risco de desenvolvimento de reacções de citotoxicidade após transfusões sanguíneas de dadores normais.

No entanto em cerca de 10 a 50% dos casos, dependendo das séries, não se consegue identificar uma causa.

4. Urticária crónica

A urticária crónica (UC) na criança é pouco comum, ocorrendo em 0,1% a 0,3% das crianças.

Em relação à etiologia, a forma mais comum (+ 80 %) é a idiopática (UCI). No entanto, na última década, 40 a 60% foram reclassificadas como urticárias idiopáticas autoimunes (UIA), tendo por base a positividade do teste cutâneo com soro autólogo e o teste de libertação da histamina pelos basófilos, com o soro do paciente. Estima-se que a prevalência da UIA na UC da criança seja de 30%¹⁰.

As infeções têm sido associadas à urticária crónica mas a sua verdadeira incidência é baixa. Para além disso não parece ser possível o estabelecimento de correlação clínica entre estas duas entidades¹¹.

Se por um lado existem evidências de envolvimento da auto-imunidade em 30% das UC, não é comum encontrarem-se manifestações de outras doenças autoimunes. No entanto detectam-se casos de níveis aumentados de anticorpos anti-tiróideus, assim como de tiroidites autoimunes, doença celíaca e Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Estes achados são pouco comuns na criança pequena e começam a ocorrer na adolescência¹².

Apesar da alergia alimentar raramente ser causa de urticária crónica devemos excluir o envolvimento de alimentos e dos aditivos alimentares nas formas intermitentes e recorrentes¹³.

5. Urticária física e urticária colinérgica

As urticárias físicas representam 6 a 17% dos casos de urticária crónica, sendo o dermatografismo a forma mais prevalente, seguido pela urticária de pressão e a induzida pelo frio. A urticária colinérgica, presentemente, não incluída no grupo das urticárias físicas tem uma expressão significativa na criança e adolescente e muitas vezes associa-se a diferentes tipos de formas físicas.

Os estudos sobre a história natural têm mostrado resultados discrepantes, traduzindo provavelmente diferenças na gravidade da doença e na metodologia utilizada. Contudo, parece que o prognóstico relativamente à remissão não seja muito favorável, com apenas 38,4% das crianças sem manifestação de doença, aos 5 anos. Encontrou-se associação entre episódios diários, história pessoal de outra doença alérgica e a persistência da urticária¹⁴.

6. Diagnóstico diferencial

Destacaria duas entidades clínicas que assumem um papel importante na idade pediátrica, a urticária papular ou estrófulo pela sua frequência e a mastocitose cutânea pela sua raridade.

6.1. Urticária papular

Entidade clínica muito comum na criança, apresenta-se com pápulas muito pruriginosas, agrupadas ou com uma disposição linear, envolvendo predominantemente as áreas expostas. Por vezes também surgem lesões em bolha. Estas reacções devem-se a uma reacção de hipersensibilidade à picada (saliva) do insecto (ex. mosquitos, pulgas, ácaros).

6.2. Mastocitose cutânea

Trata-se de uma patologia rara, a urticária pigmentosa (mastocitose cutânea). Manifesta-se por um exantema maculo-papular, generalizado, de coloração acastanhada e pruriginoso. A fricção da pele lesada produz pápulas eritematosas pruriginosas (sinal de Darrier). Tem em geral bom prognóstico. Surgem por vezes sintomas sistémicos associados.

7. Terapêutica

A abordagem envolve a evicção do agente causal, sempre que possível e identificado.

Para alívio sintomático, os anti-histamínicos anti-H1 são o tratamento de eleição, de 1ª linha. Recomenda-se a utilização preferencial dos anti-histamínicos não sedantes, de 2ª geração, não obstante a actual restrição do seu uso, abaixo dos 6 meses¹⁵.

Perante ausência de resposta sugere-se o aumento da dose utilizada e em caso de insucesso, a mudança de anti-histamínico.

Se necessário, pode associar-se um antagonista dos leucotrienos e/ou os corticóides sistémicos. Em relação a estes últimos, recomenda-se a utilização por períodos curtos ou na coexistência de compromisso respiratório.

Não esquecer que na anafilaxia é fundamental administrar adrenalina por via intra-muscular.

Quando temos situações graves cujo controlo implique utilização prolongada de corticóides sistémicos deve-se optar pela associação de fármacos imunomoduladores como a dapsona, ciclosporina, omalizumab e a imunoglobulina endovenosa (centros de referência).

Neste grupo etário é necessário proceder ao ajuste das doses em função do peso da criança.

Bibliografia

1. Ferdman RM. Urticaria and angioedema. *Clin Ped Emerg Med* 2007; 8: 72-80.
2. Kjaer HF et al. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birch cohort study. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19:737-45.
3. Poulos LM et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:878-84.
4. Beattle PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006; 115:145-51.
5. Zuberbier T et al. EAACI / GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
6. Thomas P et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin and Experimental Allergy* 2008; 38:1061-2.
7. Liu TH et al. First attack of acute urticaria in pediatric emergency room. *Pediatr Neonatol* 2008; 49:58-64.
8. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50(3): 85-87.
9. Dillman JR et al. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1643-7.
10. Brunetti L et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:922-7.
11. Jirapongsananuruk O et al. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19:737-45.
12. Lara-Corrales I et al. Chronic urticaria in children. *Clinical Pediatrics* 2009; 48:351-5.
13. Martino M et al. Food-additive intolerance and its correlation with atopy in children with recurrent or intermittent urticaria-angioedema. *Ped Allergy Immunol* 1992; 3:33-38.
14. Sofianou-Katsoulis. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19:363-66.
15. Zuberbier T et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.

Hidratação cutânea

Margarida Robalo Cordeiro,

José Carlos Cardoso

Hidratação cutânea

Margarida Robalo Cordeiro

José Carlos Cardoso

I. Introdução

O desejo de aplicar produtos oleosos com o objectivo de manter a pele hidratada e com boa aparência é provavelmente tão antigo como a própria humanidade. Além disso, os hidratantes contam-se entre os produtos mais prescritos pelos dermatologistas. Em contrapartida, em contexto de doença, apesar de o seu benefício estar bem estabelecido em diversas situações patológicas, os hidratantes são muitas vezes negligenciados tanto por doentes como por profissionais de saúde, não sendo frequentemente encarados como parte importante e activa do tratamento^{1,2}.

O termo “hidratante” é amplamente utilizado de forma genérica para designar uma infinidade de produtos cuja finalidade é manter a integridade e a boa aparência da pele, contribuindo para o seu aspecto mais saudável. Esta designação está muito difundida na população em geral, fruto em grande parte das campanhas publicitárias levadas a cabo pela indústria de cosmética, mas alguns autores consideram que o termo não é inteiramente correcto e pode mesmo induzir em erro, dado que estes produtos por si só, em geral não fornecem água à pele, ou pelo menos não é este o seu principal mecanismo de acção. O termo “emoliente”, tal como a origem etimológica indica, designa substâncias com capacidade para suavizar a pele, melhorando a sua aparência e flexibilidade, sendo também uma denominação bastante abrangente. Trata-se de uma designação utilizada muitas vezes como sinónimo de hidratante, embora seja mais frequentemente utilizada no meio médico (incluindo dermatologistas) do que na população em geral. Dado o seu emprego generalizado e a não existência de consenso universal quanto à sua utilização, para efeitos práticos e maior simplicidade ambos os termos serão utilizados neste capítulo como sinónimos para designar quaisquer produtos cosméticos ou cosmeceúticos visando o tratamento ou a prevenção da xerose cutânea e condições associadas, assim como a conservação ou reparação da barreira cutânea de forma a impedir a perda excessiva de água transepidermica^{1,2}.

2. A função de barreira da pele

A função primária da epiderme é a formação de uma barreira que impede a perda de água através da pele, tornando possível a vida em ambiente terrestre. Esta função é assegurada principalmente pela camada córnea, que além de impedir a perda de substâncias importantes, nomeadamente a água, impede ainda a penetração de agentes exteriores potencialmente nocivos, tais como substâncias químicas e agentes infecciosos^{3,4}.

A camada córnea é constituída pelos corneócitos e pela substância intercelular, organizados segundo o modelo “tijolos e cimento” de Elias. Este modelo continua a ser o mais frequentemente referido, pela sua relativa simplicidade e fácil visualização, embora tenha vindo a ser modificado à luz dos avanços realizados no que diz respeito ao conhecimento da organização molecular e da biologia da camada córnea. O conceito da camada córnea funcionando como uma barreira física estática tem dado progressivamente lugar a um modelo dinâmico, em que os corneócitos participam activamente na síntese e secreção de moléculas proteicas e lipídicas, e respondem a alterações do meio externo com modificações na sua actividade celular, em estreita interacção com os queratinócitos da epiderme subjacente³⁻⁶.

Os corneócitos são células anucleadas que resultam da diferenciação terminal dos queratinócitos que sofrem maturação à medida que progridem sucessivamente pelas camadas basal, espinhosa e granulosa, em direcção à camada córnea. Ligam-se entre si através de desmossomas, neste caso particular designados por corneodesmossomas. Os corneócitos são envolvidos por um invólucro celular cornificado, que substitui gradualmente a membrana celular e é constituído por proteínas com múltiplas ligações cruzadas entre si (tais como a involucrina e a loricrina). O interior das células é preenchido por filamentos intermediários de queratina e por uma matriz constituída principalmente pela filagrina e respectivos produtos de clivagem. O conjunto dos aminoácidos resultantes da degradação da filagrina, juntamente com outras substâncias como os lactatos, a ureia e o ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, é denominado muitas vezes “factor hidratante natural” (*natural moisturizing factor*), uma substância com propriedades higroscópicas que, ao contribuir para a hidratação dos corneócitos é, deste modo, também essencial para a hidratação da camada córnea como um todo. A actividade das enzimas que degradam os corneodesmossomas, fundamentais para o normal processo de descamação fisiológica, depende, entre outros factores, de um nível de hidratação óptimo na camada córnea. Níveis inferiores de água resultam numa actividade deficiente destas enzimas, resultando na acumulação de corneócitos na superfície da pele, responsável, pelo menos em parte, pelos sinais clínicos da pele xerótica, tais como

o aspecto descamativo e a aspereza à palpação. De referir ainda que a importância da filagrina tem sido reconhecida de forma crescente nos últimos anos, estando documentado um défice desta proteína numa percentagem significativa de doentes com dermatite atópica, que nalguns estudos ascende aos 50%⁴.

A substância que preenche o espaço intercelular é constituída por lípidos organizados em dupla camada (estrutura bilamelar), pensando-se que são estes os grandes responsáveis pela relativa impermeabilidade da camada córnea e consequente protecção contra a perda de água transepidérmica, devido às suas propriedades altamente hidrofóbicas. Existem três principais tipos de lípidos na camada córnea: ceramidas, colesterol e ácidos gordos livres, presentes numa razão molar aproximada de 1:1:1. Estes têm origem em organelos celulares presentes em abundância na camada granulosa, denominados corpos lamelares (também denominados grânulos lamelares ou corpos de Oddland), apenas visualizáveis por microscopia electrónica. Na transição entre a camada granulosa e a camada córnea estes organelos fundem-se com a membrana celular, libertando o seu conteúdo no meio extracelular^{3,5}.

As ceramidas contribuem para cerca de 50% do peso dos lípidos na camada córnea, sendo fundamentais para a organização bilamelar da barreira lipídica. São sintetizadas na camada granulosa a partir dos precursores serina e palmitato, podendo também ser provenientes da degradação de glicoesfingolípido (por exemplo, os cerebrósidos) e da esfingomiéline. São conhecidas pelo menos nove classes de ceramidas, e já foram demonstrados valores diminuídos de algumas (como as ceramidas 1 e 3) na camada córnea de doentes com certas patologias como a dermatite atópica^{3,5}.

O colesterol é o segundo tipo de lípido mais abundante na camada córnea, cuja síntese constitui um processo complexo cujo passo fundamental é catalizado pela enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductase. Muito do conhecimento sobre a importância do colesterol e da respectiva via de síntese para a função de barreira cutânea é proveniente de estudos em animais. Já foi demonstrado, em ratinhos, que a aplicação tópica de inibidores da HMG-CoA reductase se associa a um atraso na recuperação da barreira epidérmica após disrupção desta. No entanto, as conclusões destes estudos nem sempre são fáceis de transpor para o conhecimento que temos da biologia da pele humana. O principal papel do colesterol na camada córnea parece ser a sua contribuição para a estabilização da estrutura lipídica bilamelar^{3,5}.

Os ácidos gordos livres possuem uma estrutura que inclui uma extremidade polar, contribuindo também de forma decisiva para a estrutura bilaminada dos lípidos na camada córnea. São principalmente constituídos por ácidos gordos saturados de cadeia muito longa (com 18 ou mais átomos de carbono)^{3,5}.

A composição e a estrutura da camada córnea podem ser alteradas por diversos factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, que em geral têm como denominador comum a perturbação da função de barreira, com consequente aumento da perda de água transepidérmica e xerose cutânea, que predispõem à formação de dermatite/eczema por fenómenos inflamatórios secundários e por maior susceptibilidade ao dano provocado por agressores externos. Alguns exemplos destes factores estão enumerados na tabela 1. A camada córnea, em estreita interacção com a restante epiderme, responde activamente a estímulos que induzem dano na barreira cutânea, aumentando a sua produção de DNA, lípidos e proteínas, tal como tem sido demonstrado em trabalhos experimentais^{5,6}.

Tabela 1 Exemplos de factores contribuindo para a xerose cutânea e eczema

- Baixa temperatura
- Baixa humidade atmosférica
- Lavagens frequentes
- Envelhecimento
- Substâncias químicas (ex: detergentes)
- Condições patológicas
 - Dermatite atópica
 - Ictioses
 - Psoríase

Exemplos de doenças associadas a falência da função da barreira cutânea (Figura 1), e que habitualmente constituem paradigma deste tipo de anomalia, incluem a dermatite atópica, a ictiose vulgar, a psoríase e certas doenças hereditárias raras como a síndrome de Netherton¹⁻⁵.

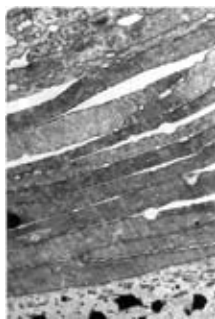


Figura 1 Alterações estruturais da barreira cutânea observada em microscopia electrónica.

3. Tipos de hidratantes

A enorme diversidade de produtos comerciais existentes sob a designação de hidratantes/emolientes, a sofisticação e complexidade das formulações, assim como a variedade de nomes comerciais e especificações relativas a tipos de pele, localizações anatómicas, entre outros factos, tornam a abordagem e o domínio desta matéria um verdadeiro desafio para o dermatologista ou médico de qualquer outra especialidade que seja confrontado com a necessidade prática de recomendar estes produtos aos seus doentes^{1,2}.

Em geral, podemos dizer que os hidratantes se dividem quanto ao mecanismo de acção, em oclusivos e humectantes. Esta divisão não é estanque, uma vez que diversas substâncias podem actuar por ambos os mecanismos, embora um deles seja habitualmente considerado o predominante^{1,2}.

3.1. Oclusivos

Os agentes oclusivos actuam através da criação de uma barreira hidrofóbica, impedindo assim a perda de água transepidérmica e contribuindo para a matriz entre os corneócitos. São habitualmente substâncias lipídicas, incluindo ácidos gordos, óleos e ceras^{1,2}.

- Existe uma grande variedade de ácidos gordos, sendo os mais abundantes o ácido esteárico (saturado), o ácido oleico (mono-insaturado) e o ácido linoleico (polinsaturado), que podem existir em combinações variáveis formando compostos mais complexos como os óleos, cada um com um perfil característico de ácidos gordos^{1,2}.
- Os óleos podem ser classificados em animais, vegetais ou minerais, consoante a sua origem. Os óleos de origem animal mais frequentemente utilizados provêm de diferentes espécies de peixe ou de marisco, e sabe-se que contêm grandes quantidades de ácidos gordos essenciais. Entre estes, destacam-se os ácidos gordos ómega-3 (ω -3) e ω -6, e derivados do ácido linoleico e ω -linoleico, respectivamente. O marisco, por exemplo, é rico em ácidos gordos ω -3, como os ácidos eicosapentaenóico, docosahexaenóico e estearidónico. Sabe-se que os ácidos gordos essenciais têm um importante efeito fisiológico na pele, contribuindo não só para a função de barreira mas também para outras funções biológicas como a fluidez das membranas celulares e as vias de sinalização intracelular. Além disso, foi sugerido que alguns ácidos gordos polinsaturados podem ser enzimaticamente modificados ao nível da epiderme dando origem a substâncias com potencial efeito anti-inflamatório^{1,2}. Alguns óleos extraídos de plantas, como por exemplo a primula ou a borragem, contêm também elevado teor

em ácidos gordos essenciais. Curiosamente, os resultados promissores de alguns estudos da utilização de suplementos alimentares ricos em ácidos gordos essenciais em doentes com dermatite atópica, não foram posteriormente confirmados em ensaios duplamente cegos¹. Os principais óleos minerais utilizados são derivados do petróleo, e incluem a parafina líquida e a vaselina, consistindo em combinações complexas de hidrocarbonetos. Através da variação do peso molecular podem ser obtidos produtos com diferente viscosidade que proporcionam, por consequência, graus de oclusão diferentes^{1,2}.

- As ceras, tal como os óleos, também podem ser classificadas em animais vegetais e minerais. A cera animal mais difundida como hidratante é a lanolina, derivada das glândulas sebáceas de ovelhas, e que consiste numa mistura complexa de ésteres, di-ésteres e hidroxi-ésteres de alto peso molecular, álcoois e ácidos; trata-se de um produto eficaz e largamente utilizado. A cera de abelha é outro exemplo de produto oclusivo de origem animal. Exemplos de substâncias oclusivas de origem vegetal e mineral são a cera de carnaúba e os derivados do silicone (tais como o ciclometicone e o dimeticone), respectivamente^{1,2}. A Tabela 2 sistematiza os exemplos de produtos oclusivos referidos.

Tabela 2 Exemplos de compostos oclusivos frequentemente utilizados em hidratantes

Ácidos gordos

- Oleico
- Linoleico
- Eicosapentaenóico

Óleos

- Animais
 - Peixe*
 - Marisco*
- Vegetais
 - Prímula*
 - Borragem*
- Minerais
 - Parafina líquida*
 - Vaselina*

Ceras

- Animais
 - Lanolina*
 - Cera de abelha*
- Vegetais
 - Cera de carnaúba*
- Minerais
 - Derivados do silicone (dimeticone, ciclometicone)*

3.2. Humectantes

A maioria dos humectantes são substâncias de baixo peso molecular com propriedades higroscópicas, podendo assim favorecer a permanência da água na camada córnea^{1,2}.

- O glicerol é provavelmente o humectante mais utilizado, e também um dos mais eficazes. Em condições fisiológicas, a principal fonte de glicerol são os triglicerídeos contidos na secreção das glândulas sebáceas, o que contribui para explicar os fenómenos de xerose e eczema em situações de diminuição da secreção sebácea, como por exemplo na pele envelhecida (principalmente ao nível dos membros inferiores) ou nos doentes que tomam isotretinoína^{1,2}.
- O propileno glicol e butileno glicol são dois álcoois com propriedades humectantes também comumente utilizados. O propileno glicol é ainda frequentemente empregue como solvente e veículo para substâncias instáveis e pouco hidrossolúveis, funcionando como potenciador da penetração transcutânea. Alguns autores atribuem-lhe propriedades oclusivas além do efeito humectantes, o que pode contribuir para os referidos efeitos na absorção de outras substâncias^{1,2}.
- O pantenol é outro álcool convertido nos tecidos em ácido D-pantoténico (vitamina B5), um componente da coenzima A. A sua aplicação tópica resulta em conversão semelhante ao nível da pele e folículos pilosos. O dexpanenol é uma substância relacionada, também com propriedades humectantes^{1,2}.
- O ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (também designado por ácido pícolico) é um humectante natural, que contribui para cerca de 2% do peso da camada córnea, e faz parte do "factor hidratante natural" atrás referido^{1,2}.
- Outro grupo importante de humectantes muito divulgado são os alfa (α)-hidroxi-ácidos, que incluem os ácidos láctico, glicólico e tartárico. O ácido láctico é outro componente do factor hidratante natural, e surge em diversas formulações sob a forma de lactato de sódio ou de amónio, em concentrações que podem ir até 12%¹.
- A ureia é um composto que também existe habitualmente na camada córnea e faz parte do factor hidratante natural, sendo usada em concentrações de cerca de 10% nas formulações que têm por objectivo combater a xerose cutânea. Concentrações mais elevadas podem ser usadas para o tratamento de hiperqueratoses localizadas, como por exemplo queratodermias palmo-plantares ou calosidades. De notar que os produtos contendo ureia podem condicionar ardor ou sensação de picada quando aplicados em pele eczematosa ou com fissuras devidas a xerose grave, facto que deve ser tido em conta, particularmente quando se pondera o seu uso em crianças^{1,2}.

Na Tabela 3 encontra-se uma sistematização de algumas das substâncias humectantes mais importantes.

Tabela 3 Exemplos de compostos humectantes frequentemente utilizados na formulação dos hidratantes

Glicerol
 Propileno glicol
 Butileno glicol
 Pantenol
 Dexpanenol
 Ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico
 Ácido láctico (lactato)
 Ureia

3.3. Outros constituintes das formulações

Além dos oclusivos e humectantes, as formulações de produtos hidratantes contêm habitualmente outras substâncias com diversas funções, como emulsificantes, conservantes, anti-oxidantes, quelantes e fragrâncias, entre outras¹.

- Os extractos de plantas constituem um grande grupo de substâncias frequentemente utilizadas nestas formulações, com funções nem sempre bem esclarecidas, mas bastante publicitadas junto do grande público, dada a popularidade dos produtos ditos naturais. A inclusão de extractos de plantas em tratamentos dermatológicos é uma prática milenar, mas ainda hoje continuam a existir poucos estudos controlados a provar inequivocamente a sua eficácia. Um dos ingredientes naturais mais difundido nos hidratantes é, sem dúvida, o extracto de aloé. Há uma grande variedade de plantas do género *Aloe*, tendo a designação *Aloe vera* sido substituída por *Aloe barbadensis* pelos taxonomistas. As anunciadas propriedades pró-cicatrizantes, calmantes e anti-inflamatórias, não estão em geral comprovadas por quaisquer estudos convincentes, resultando sobretudo de relatos isolados. Exemplos de outros produtos herbáceos incluem a aveia, a alantoína, assim como diversas substâncias com propriedades anti-oxidantes, como o ácido ascórbico, a vitamina E ou os bioflavonóides¹.
- Os conservantes têm por objectivo eliminar ou inibir o crescimento de microrganismos que possam ser introduzidos acidentalmente durante o processo de fabrico ou, principalmente, durante a utilização. Exemplos destas substâncias incluem os parabens e o fenoxi-etanol. Os conservantes podem ser responsáveis por sensibilização de contacto (ver abaixo)¹.

- Os anti-oxidantes inibem a oxidação e consequente deterioração dos constituintes das formulações. A vitamina C, vitamina E, hidroxitolueno butilado e galatos são alguns exemplos¹.
- Alguns agentes como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou o ácido cítrico têm actividade anti-oxidante discreta mas potenciam a acção dos anti-oxidantes por se ligarem a metais pesados, pelo que são denominados quelantes¹.

Permanece em aberto a possibilidade de os compostos conservantes, anti-oxidantes e quelantes poderem ter eles próprios efeitos benéficos directos na camada córnea, e não apenas propriedades meramente acessórias nas formulações^{1,2}.

4. Tipos de formulações

Existe uma grande variedade de apresentações que diferem na sua fluidez, consistência, facilidade de remoção, entre outras. Na sua maioria, os hidratantes são compostos complexos, constituídos por diferentes tipos de princípios activos, habitualmente combinando os benefícios dos oclusivos e dos humectantes, com diversas outras substâncias com potencial acção calmante, anti-inflamatória, anti-pruriginosa, etc, além de vários aditivos como conservantes, anti-oxidantes, etc. Uma grande parte dos hidratantes apresentam-se sob a forma de emulsões, isto é, um sistema de duas fases imiscíveis, óleo e água. Os emulsificantes promovem a estabilidade entre as duas fases, localizando-se nas interfaces entre elas. Assim, existem principalmente as emulsões óleo-em-água (O/A), em que a fase contínua é constituída por água e a fase dispersa por óleo (15 a 30%), e as emulsões água-em-óleo (A/O), em que a fase contínua predominante é constituída por óleo. Estes últimos são mais raros que os anteriores, dado que, em regra, o seu aspecto mais oleoso torna-os menos apelativos do ponto de vista cosmético. A maior parte destas emulsões são apresentadas sob a forma de cremes ou loções, consoante são mais gordurosos ou mais fluidos, respectivamente¹.

As pomadas, pelo contrário, são sistemas contendo apenas uma fase, podendo ou não ser miscíveis em água (hidrofílicos ou hidrofóbicos, respectivamente). Em geral, pela sua maior oleosidade, são menos agradáveis cosmeticamente¹.

De notar ainda, que alguns produtos de limpeza, tais como óleos de banho ou cremes lavantes, contêm incorporadas substâncias com a finalidade de contribuir para a reparação da barreira cutânea durante o próprio acto da lavagem¹.

5. Indicações e benefícios dos hidratantes

Os hidratantes destinam-se a combater os sinais da xerose cutânea, pretendendo-se que contribuam para melhorar não só as alterações objectiváveis pela inspecção ou palpação, como também os sintomas subjectivos que a secura cutânea frequentemente condiciona, principalmente o prurido, a sensação desagradável de repuxamento da pele ou as sensações de picada, por exemplo. Nas situações patológicas em que a xerose e as alterações da barreira cutânea são factores patogénicos importantes, os hidratantes constituem uma pedra basilar da terapêutica, constituindo terapêutica adjuvante em períodos de agravamento e a parte principal do tratamento de manutenção em períodos de melhoria. São exemplos destas situações a dermatite atópica e as ictioses. No entanto, o seu uso pode estender-se a quaisquer situações associadas a xerose, assim como à sua prevenção, contexto em que são frequentemente utilizados como parte dos cuidados diários de muitos indivíduos. Os hidratantes estão, assim, numa situação equidistante entre a terapêutica e a cosmética, constituído deste modo um bom exemplo dos produtos hoje em dia designados "cosmecêuticos".

Existem diversos estudos experimentais, quer em modelos animais quer em humanos, em que se procurou demonstrar o benefício de várias substâncias na barreira cutânea, tais como diversos humectantes e oclusivos, através de medidas indirectas da integridade da barreira cutânea, tal como a perda de água transepidermica. Nem sempre esses estudos são consistentes uma vez que a melhoria da xerose cutânea não implica necessariamente diminuição da perda de água transepidermica. No entanto, o benefício que pode ser apreciado na prática clínica diária é certamente real e consagrou o uso dos hidratantes, que ocupam uma posição privilegiada dentro do arsenal terapêutico disponível para os cuidados com a pele normal e patológica¹.

Como referido anteriormente, mesmo em situações em que não há necessariamente dano da barreira epidérmica e/ou xerose, o uso de emolientes pode fazer parte dos cuidados diários do doente. É o caso dos doentes com urticária, em particular a urticária crónica, patologia que condiciona habitualmente prurido importante. Nesta situação, é importante ter em conta alguns factores na prescrição de hidratantes. Por um lado, devem escolher-se produtos que os doentes tolerem bem, e que principalmente não condicionem agravamento do prurido; não existem, contudo, regras universais que permitam fazer essa escolha, uma vez que há uma grande variabilidade na tolerância dos vários produtos entre os diferentes indivíduos. Por outro lado, está descrito que os doentes com urticária crónica podem beneficiar de formulações contendo substâncias com acção anti-pruriginosa (como por exemplo a calamina ou o mentol), embora estas devam ser encaradas apenas

como adjuvantes da terapêutica de fundo e não como terapêutica específica da doença de base. A simples sensação de frescura aquando da aplicação pode ser benéfica nesta situação. Assim, na urticária crónica, os emolientes podem ser encarados como parte dos cuidados globais com a pele e, eventualmente, como adjuvantes no alívio sintomático⁷.

6. Efeitos adversos

O uso de hidratantes é em geral muito seguro, podendo ser aplicados em extensas áreas do corpo por longos períodos de tempo. Os casos de reacções adversas graves são excepcionais, como por exemplo a intoxicação por ácido salicílico em crianças com ic-tiose lamelar ou por propileno glicol em grandes queimados. Houve também casos descritos de efeitos adversos após utilização de produtos tópicos de medicina tradicional chinesa adulterados com corticosteróides. Além destas situações raras, os únicos efeitos secundários significativos limitam-se, habitualmente, a reacções locais, que podem ser de natureza irritativa ou, mais raramente, alérgica¹.

Os efeitos irritativos podem limitar-se a sensações subjectivas de picada, queimadura, prurido, ardor, etc., ou acompanhar-se de sinais objectivos como o eritema ou a descamação indicativos de dermatite de contacto irritativa. O ácido láctico, a ureia, o ácido pidólico, e certos conservantes como o ácido benzóico podem provocar sensações subjectivas. A sensação de picada ou queimadura após aplicação de produtos com ureia em áreas de disrupção da barreira cutânea é uma situação bem conhecida da prática clínica diária. Esta deve ser evitada particularmente em crianças pequenas, pois isso pode comprometer a adesão futura aos tratamentos¹.

A dermatite de contacto alérgica é mais frequentemente atribuível às fragrâncias e aos conservantes do que às substâncias hidratantes e humectantes propriamente ditos. No entanto, os constituintes da lanolina estão documentados como causa de alergia de contacto. De notar que os produtos extraídos de plantas, embora habitualmente bem tolerados e seguros, estão também documentados como causa possível de reacções alérgicas, ao contrário da noção que é muitas vezes transmitida ao público em geral¹.

7. Aspectos práticos e adesão à terapêutica

Frequentemente os doentes e seus prestadores de cuidados não atribuem a devida importância ao papel dos hidratantes, que são frequentemente encarados não como fazendo parte de um tratamento “activo” mas apenas destinados a “entreter”. Por outro lado, os próprios profissionais de saúde nem sempre colocam o

devido ênfase junto dos seus doentes sublinhando a importância duma correcta hidratação cutânea. Além disso, os tratamentos tópicos consomem tempo, particularmente quando têm de ser aplicados muito frequentemente e em grandes extensões do corpo, o que, juntamente com outros inconvenientes como o cheiro, a sensação de oleosidade e a fraca cosmeticidade de certas formulações, pode contribuir para uma má adesão à terapêutica. Num estudo de doentes com eczema atópico, a informação especializada veiculada por uma enfermeira especialista resultou num aumento notório do uso de hidratantes, com melhoria significativa do eczema sem necessidade de recorrer a maiores quantidades de dermatocorticóides¹.

Dada a grande diversidade de formulações existentes no mercado, torna-se difícil encontrar o produto ideal para cada doente, o que resulta frequentemente em múltiplos ciclos de tentativa e erro. Nesse sentido, os doentes podem ser encorajados a experimentar diferentes tipos de produtos e a manterem aquele ou aqueles que lhes parecem produzir maior benefício. O período imediatamente após o banho constitui a melhor altura para a sua aplicação, tirando proveito da humidade relativa da pele neste período. No entanto, não há qualquer impedimento para que sejam utilizados mais do que uma vez por dia, tornando-se mesmo por vezes necessário em situações de xerose mais intensa, dado que cerca de 50% da quantidade aplicada é removida ao fim de um período médio de oito horas, por absorção e metabolização, mas também através do contacto da pele com outras superfícies, principalmente com o vestuário¹.

8. Conclusão

A correcta hidratação da pele constitui uma medida fundamental no tratamento dos doentes com patologias associadas a xerose cutânea. Algumas formulações parecem mesmo ter o potencial para melhorar a função de barreira cutânea em situações em que esta se encontra perturbada.

A adequada informação ao doente sobre os benefícios da hidratação cutânea é provavelmente um dos passos mais determinantes na adesão terapêutica. Podemos dizer que o melhor hidratante é provavelmente aquele que o doente prefere, uma vez que com maior probabilidade o aplicará e surtirá os efeitos terapêuticos desejados.

Bibliografia

1. Lóden M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 672-88.
2. Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therap Lett* 2005; 10(5): 1-8.
3. Elias PM, Tsai J-C, Menon GK, Holleran WM, Feingold KR. Skin barrier and percutaneous drug delivery. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Spain: Mosby (2nd Ed.); 2008. p. 1913-18.
4. Elias PM. Skin barrier function. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 299-305.
5. Jungersted JM, Hellgren LI, Jemec GBE, Agner T. Lipids and skin barrier function – a clinical perspective. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 255-62.
6. Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 473-82.
7. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Spain: Mosby (2nd Ed.); 2008. p. 261-76.
8. Cork MJ, Britton J, Butler L et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003; 149: 582-9.

Implicações da urticária na qualidade de vida

M Graça Castel-Branco

Implicações da urticária na qualidade de vida

M Graça Castel-Branco

Na última década, a qualidade de vida tem vindo a ganhar relevância como conceito a incluir nos cuidados de saúde dos doentes, particularmente nas doenças crónicas, revelando o impacto quer da doença quer das intervenções terapêuticas associadas, tal como é percebido pelo próprio doente. A sua avaliação exige um conhecimento profundo, algumas vezes íntimo, que só pode ser obtido em consultas tranquilas, sem a pressão do tempo, frequentes, que permitam conhecer as expectativas e prioridades do doente, relativamente ao seu bem-estar físico e emocional e à satisfação com a sua actividade diária. Mesmo conseguida esta relação de qualidade, nem sempre as perspectivas do ponto de vista do doente coincidem com o ponto de vista do clínico¹⁻³.

As autoridades de saúde nacionais e internacionais têm vindo a incentivar a aplicação do conceito de uma medicina centrada no doente e não na doença, o que poderá permitir atenuar aquela discordância⁴.

Este conceito de qualidade de vida aplicado à saúde tem sido utilizado mais na investigação e em ensaios clínicos como resultados que se adicionam aos efeitos das intervenções nos parâmetros médicos convencionais, sem que estas variações se orientem sempre no mesmo sentido (efeitos significativos em “outcomes” clássicos podem não se reflectir nas respostas aos questionários de qualidade de vida)⁵.

Uma revisão do uso de avaliações da qualidade de vida em saúde (HRQL) e outros resultados referidos pelos doentes (PROs, “patient reported outcomes”) destinada a servir de base à aprovação de novos fármacos pela EMEA, foi realizada e publicada em 2005. Na altura da criação da EMEA, a qualidade de vida em saúde e outros tipos de PROs eram conceitos emergentes como componentes da avaliação de novos produtos farmacêuticos. Entre 1995 e 2003, período avaliado, mais de metade dos documentos normativos para ensaios clínicos de fármacos incluíam referências a HLQR e outros PROs. Dos fármacos registados naquele período, 34% incluíam estas medições, sendo os tratamentos anti-cancerígenos os que mais frequentemente os aplicavam. A tendência de inclusão destes parâmetros têm sido crescente nos últimos anos, tendo esta revisão conseguido fazer a ponte entre a investigação de “outcomes” em saúde e as entidades reguladoras europeias, realçando a importância da sua avaliação^{6,7}.

Um número considerável de instrumentos de avaliação de qualidade de vida têm sido validados nos últimos anos, incluindo questionários genéricos que se destinam a avaliar a qualidade de vida em todas as condições de saúde, independentemente da doença subjacente, integrando os domínios físico, psicológico e social. O “Medical Outcomes Survey Short Form”, conhecido e designado como SF-36⁸ e o “Nottingham Health Profile”⁹, NHP, são os mais frequentemente usados. Permitem comparar diferentes doenças e diferentes populações de doentes. Os questionários específicos de doença incluem questões que reflectem os problemas que os doentes experimentam com a sua doença e desta maneira têm uma capacidade acrescida de detectar alterações no sentido de melhoria ou de agravamento da doença (a chamada resposta à variação, um dos atributos exigidos a estes questionários).

Vários questionários específicos de **doenças alérgicas** têm sido desenvolvidos nomeadamente para a asma (“Asthma Quality of Life Questionnaire”¹⁰ e rinoconjuntivite (“Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire”¹¹, alguns deles para diferentes grupos etários.

Também para as doenças cutâneas há vários instrumentos citados no artigo de revisão de Gerth van Wijk⁵: “Dermatology Life Quality Index” – DLQI¹²; “Skindex”¹³; “Dermatology-Specific Quality of Life”, DSQL¹⁴; “Dermatology Quality of Life Scale-s”, DQOLS¹⁵. Alguns destes questionários estão também disponíveis para crianças¹⁶.

No caso das doenças cutâneas, sendo a pele o órgão do corpo humano mais exposto e mais visível, compreende-se a sua extraordinária importância no bem-estar físico, mental e social do indivíduo, o que tem levado alguns autores a considerar que estas doenças afectam a qualidade de vida do mesmo modo que doenças mais graves, como é o caso de um estudo que compara doentes com urticária crónica com doentes coronários. Nesta comparação, os resultados da aplicação do questionário genérico NHP mostravam que os doentes com urticária crónica apresentavam “scores” idênticos para a energia, isolamento social e reacções emocionais aos doentes com doença coronária¹⁷.

Numerosos estudos sobre qualidade de vida em várias condições dermatológicas têm sido realizados utilizando aqueles instrumentos, mas no caso específico da urticária crónica a pesquisa bibliográfica para questionários específicos desta patologia resulta escassa e limita-se aos últimos anos da década 2000/2010. Na ausência destes instrumentos, questionários para as doenças dermatológicas em geral têm sido utilizados na avaliação da urticária crónica. Em 2004, a validação do DLQI aplicado a esta patologia foi implementada e publicada por Lennox e Leahy, no sentido de colmatar aquela dificuldade¹⁸. Os mesmos autores

colaboraram com Shikier¹⁹ para determinar a diferença mínima importante (MID) do "score" DLQI, na urticária idiopática crónica, definindo-se este conceito como a mais pequena diferença num "score", considerada clinicamente relevante. Foi encontrado um limiar entre 2.2 e 3.2, sendo este estudo o primeiro a determinar uma medida que pode ser usada para diferenciar doentes com urticária crónica idiopática tratados, que apresentam alterações clinicamente significativas daqueles que não melhoram, seja em ensaios clínicos seja na prática clínica.

Em França, Grob e col., utilizaram o VQ-Dermato²⁰, um instrumento específico de doenças dermatológicas, que explora sete componentes da qualidade de vida separadamente, validado para uma população adulta francesa, muito semelhante ao DQLS, inglês. Assumiram que entre as doenças cutâneas crónicas, a urticária, a psoríase e a dermatite atópica são as mais representativas, muito frequentes e com as quais muitos clínicos, particularmente dermatologistas e alergologistas, estão familiarizados. Manifestam-se com características clínicas diferentes e o seu impacto na qualidade de vida pode traduzir-se por perfis diferentes, afectando domínios diferentes dos questionários de avaliação. Aplicaram o seu questionário em 1356 doentes adultos que recorreram a consultas de Dermatologia públicas e privadas, com aquelas três patologias. Os resultados desta investigação mostram efectivamente perfis de impacto qualitativamente diferentes, influenciados pelas suas características clínicas e opções de tratamento. Globalmente a qualidade de vida é mais afectada negativamente na dermatite atópica do que na urticária crónica ou psoríase, sendo no entanto esta diferença mais qualitativa do que quantitativa. A dermatite atópica e a psoríase têm mais impacto na auto-percepção, vida social e actividades de lazer. Os doentes com psoríase são menos afectados pelo desconforto cutâneo e na sua vida diária. As restrições induzidas pelo tratamento são menos afectadas na urticária crónica do que na psoríase e dermatite atópica. Concluem também que a urticária crónica tem sido subestimada e considerada uma doença menor, obrigando o seu impacto na qualidade de vida a reconsiderar a sua gravidade.

Outros questionários genéricos ou dirigidos às doenças dermatológicas em geral têm sido aplicados^{17,21,22}. Os questionários DQLI² e o SKINDEX-29¹³, já referidos, permitiram a comparação entre diferentes doenças dermatológicas (eczema, psoríase, acne, etc.), mas não tinham sido especificamente desenvolvidos para a urticária crónica.

O SKINDEX-29 foi aplicado em cerca de 100 doentes com urticária crónica admitidos numa consulta de Dermatologia, por Staubach e col.²³. Concluíram que a qualidade de vida estava claramente reduzida nesses doentes sendo os domínios social e das emoções

os mais afectados. A co-morbilidade psiquiátrica (depressão, ansiedade, doença psicossomática), também questionada, utilizando uma avaliação psiquiátrica estandardizada (MINI-DIPS)²⁴ reduzia significativamente a qualidade de vida. Outros factores (idade, sexo, presença ou ausência de angioedema, a evolução e a causa da urticária crónica) não afectavam significativamente a qualidade de vida. Trabalhos turcos, investigando também o impacto de doenças psiquiátricas na qualidade de vida de doentes com urticária crónica, confirmam o seu efeito negativo^{25,26}.

Também Baiardini e col.²¹ avaliaram o estado de saúde e a satisfação de 21 doentes com urticária crónica por meio de dois instrumentos genéricos, o SF-36⁸ e o SAT-P (Satisfaction Profile)²⁷, comparando-os com um grupo de 27 doentes com alergia respiratória, concluindo por um impacto significativo no estado de saúde geral e na satisfação subjectiva dos doentes com urticária, com "scores" mais baixos nos domínios físico e emocional que os doentes com rinite perannual e asma intermitente, o mesmo se passando com os resultados dos itens do SAT-P.

Este mesmo grupo de autores italianos, insatisfeito com o facto de algumas dimensões dos questionários genéricos terem pouca relevância nos doentes com urticária crónica (caso dos domínios incluindo actividade física e a mobilidade) e, pelo contrário, não incluírem aspectos importantes como a aparência física, propuseram-se construir e validar um novo questionário especificamente desenhado para avaliar a qualidade de vida nestes doentes, respeitando as metodologias recomendadas²⁸. O novo questionário, "Chronic Urticária Quality of Life Questionnaire" – CU-Q2oL – inclui, na sua fase de desenvolvimento, um grupo inicial de 37 itens a que foram submetidos 80 doentes, reduzidos depois aos 23 mais significativos. O processo de validação envolveu 125 doentes. O CU-Q2oL apresenta-se com uma estrutura de seis dimensões (prurido, edema, impacto nas actividades diárias, sono, imagem, limitações) revelando bons níveis de consistência interna, boa reprodutibilidade e resposta à variação. Os resultados obtidos evidenciam a validade deste questionário para a avaliação do impacto da urticária crónica na qualidade de vida e do efeito dos tratamentos propostos, do ponto de vista do doente. Revelou-se de simples aplicação e bem aceite pelos doentes, exigindo cerca de 5 minutos para o seu preenchimento, sem necessidade de qualquer assistência.

Em Espanha, o CU-Q2oL foi submetido aos procedimentos adequados para o desenvolvimento de uma versão adaptada às condições de língua e cultura locais, que assegurasse uma versão equivalente. A nova versão resultou de um estudo multicêntrico, observacional e longitudinal que analisou um total de 695 doentes, também sujeitos ao SKINDEX-29. Convenientemente testado,

o questionário específico revelou-se satisfatoriamente reproduzível, válido e sensível à variação e o seu uso adequado à prática clínica e de investigação²⁹.

Recentemente, M. Maurer e col.³⁰ interessaram-se pelo mesmo tema, urticária crónica e qualidade de vida, pela adesão dos doentes à medicação prescrita e pela qualidade da relação que estabeleciam com o seu médico. Um inquérito via *internet*, incluía o questionário SKINDEX-29 e questões sobre o tratamento e relação médico-doente, tendo sido respondido por 321 adultos em França e na Alemanha, a quem o médico diagnosticara urticária crónica. Os doentes em seguimento (268) distribuíam-se por consultas de dermatologia em 34,6%, clínicos gerais em 25,2% e alergologistas em 23,1%; 16,5% não estavam a ser medicamente acompanhados. Confirmou-se o impacto significativo na qualidade de vida. Na adesão à medicação apenas dois em três dos doentes cumpriam a medicação prescrita e apenas três em cinco referiam que o seu médico os abordava sobre o impacto emocional da doença, o que a acontecer aumentava a satisfação com o tratamento e a confiança no clínico.

Também recentemente Jariwala e col.³¹ desenvolveram e validaram um questionário específico para a urticária crónica que designaram por “Urticaria Severity Score” (USS) e compararam-no com o “Dermatology Life Quality Index” (DLQI) num grupo de doentes. Encontraram uma correlação positiva entre os dois questionários, verificando-se o USS ser mais sensível que o DLQI para quantificar a gravidade da urticária e revelando-se mais aplicável na avaliação da eficácia do tratamento específico desta condição cutânea.

Considerações finais

Esta revisão inclui uma introdução sobre o conceito de qualidade de vida nos cuidados de saúde em geral e da sua importância na investigação, em particular nos ensaios clínicos, e na prática clínica. Fez-se uma breve descrição dos instrumentos disponíveis para a sua avaliação, os questionários genéricos e questionários específicos de doenças dermatológicas em geral, uns e outros também aplicados à urticária crónica, e os questionários específicos de urticária crónica, mais recentemente desenvolvidos e validados, onde se realçam os domínios mais afectados pela doença e se avalia a diferença mínima importante com relevância clínica.

A inclusão dos questionários de qualidade de vida na rotina clínica diária poderá ser um próximo passo, mas enquanto a organização dos cuidados de saúde, no que à assistência diz respeito, não permitir ao clínico mais do que trinta minutos por consulta, será difícil disponibilizar mais de dez minutos para abordar outros aspectos que não os sintomas, as crises, a medicação, o plano até ao próximo contacto. Aqueles dez minutos devem ser utilizados na progressiva melhoria da relação médico-doente o que implica conhecer o seu dia-a-dia, no que diz respeito ao trabalho, à escola, ao lazer, à actividade física, ao estado de espírito, ao sono, à eficácia e tolerância da medicação. Questionários de autoavaliação, simples, de fácil compreensão, de execução rápida, adaptados aos hábitos culturais, ajudarão ao conhecimento mais profundo do doente e das suas necessidades e expectativas, mas os dez minutos, frente-a-frente, não são substituídos por nada.

Bibliografia

1. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *J Am Med Assoc.* 1994; 272:619-26.
2. Croog SH, Levine S, Testa MA. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Eng J Med.* 1986; 314:1657-64.
3. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006; 30:47-51.
4. Glass RM. The patient-physician relationship: JAMA focuses on the center of medicine. *J Am Med Assoc.* 1996; 275:147-8.
5. Van Wijk RG. Allergy: A global problem. Quality of life. *Allergy* 2002; 57:1097-110.
6. Szende Á, Leidy NK, Revicki D. Health-related quality of life and other patient-reported outcomes in the European centralized drug regulatory process: A review of guidance documents and performed authorizations of medicinal products 1995 to 2003. *Value in Health.* 2005; 8:534-48.
7. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Recommendations for assessing Patient-Reported Outcomes and Health-Related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy.* 2010 (in press).
8. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care.* 1992; 30:473-83.
9. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J. A quantitative approach to perceived health status: A validation study. *J Epidemiol Community Health.* 1980; 34:281-6.
10. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:832-8.
11. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21:77-83.
12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:210-6.
13. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: Reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996; 107:707-13.
14. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:41-50.
15. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales – A measure of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol* 1997; 136:202-6.
16. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): Initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132:942-9.

17. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
18. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:142-6.
19. Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal Important Difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:36.
20. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152:289-95.
21. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58:621-3.
22. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *British Br J Dermatol* 1999; 140:667-71.
23. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154:294-8.
24. Schneider U, Altman A, Baumann M, et al. Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: The first multicentre study in Germany. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:219-23.
25. Özkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99:29-33.
26. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria: the impact of Axis I and Axis II psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:453-7.
27. Majani G, Callegari S, Pierobon A, et al. A New Instrument in Quality-of-Life Assessment: The Satisfaction Profile (SAT-P). *Int J Mental Health* 1999;28:77-82.
28. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: Chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q₂oL). *Allergy* 2005; 60:1073-8.
29. Valero A, Herdman M, Bartra J, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q₂oL). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18:426-32.
30. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: A patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy* 2009; 64:581-8.
31. Jariwala SP, Moday H, De Asis ML, et al. The Urticaria Severity Score: A sensitive questionnaire/index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:475-82.

Aspectos psicológicos no doente com urticária

Perfil psicológico do doente 313

Fernanda Ferrão

Vítor Guerra

Carlos Fernandes da Silva

Estratégias de apoio 319

Carlos Fernandes

Fernanda Ferrão

Vítor Guerra

Perfil psicológico do doente

Fernanda Ferrão

Vítor Guerra

Carlos Fernandes da Silva

I. Introdução

A pele, o maior órgão do corpo humano, é de extrema importância, tanto do ponto de vista anatómico quanto psíquico, devido às suas características de protecção, delimitação e troca com o meio exterior. Podemos ponderar com relação ao impacto social, psicológico, ambiental e físico das doenças dermatológicas para o sujeito afectado e para a sua relação com os outros.

A urticária crónica é uma síndrome com inúmeras etiologias, sendo que uma percentagem considerável dos casos de urticária crónica recorrente permanece com etiologia desconhecida apesar dos estudos exaustivos.

Os doentes portadores deste tipo de urticária têm uma extrema dificuldade em entender que não há uma causa específica para a sua doença, que não há um “culpado” a quem possam apontar o dedo. Por mais que o médico lhe explique que tem uma doença crónica e que necessita de tomar medicação diariamente, ele recusa-se a aderir à terapêutica, querendo uma cura ou, no mínimo, algo a que possa atribuir “culpas”.

Esta crença, normalmente, nasce no decurso das primeiras manifestações da urticária, em que o doente recorre a um serviço de urgência, lhe é administrada terapêutica e lhe é sugerida uma etiologia alérgica, sendo posteriormente reforçada por familiares e amigos, nomeadamente pela procura de uma história familiar de alergias.

A destruição desta crença que foi tão solidamente construída é um processo difícil, até mesmo pelas características de personalidade destes doentes, as quais são diferentes das características de personalidade de outros doentes, com outras patologias crónicas.

Nos últimos vinte anos, estudos sobre variáveis psicológicas, funcionamento cerebral, sistema endócrino e sistema imunológico têm trazido à luz as vias pelas quais o psiquismo pode gerar doenças e, em simultâneo, como as doenças podem levar a alterações psicológicas.

A pele é um órgão com funções imunológicas, que tem estreita relação com as cognições e as emoções. Isto leva a prever que o enfoque dado a muitas patologias será reconsiderado num futuro próximo, em face das revelações da Psiconeuroimunologia.

Nas duas últimas décadas, grande número de estudos indica que o *stress* psicológico e as doenças psiquiátricas podem comprometer as funções imunológicas. Tem sido reconhecido por um número crescente de cientistas e médicos que o *stress* pode ser um dos componentes de qualquer doença.

2. Quem é o doente com urticária?

A Psicologia da Saúde tem-se interessado, desde a década de 80, por descobrir aspectos psicológicos identificativos dos doentes com patologia atópica, da mesma forma que o tem feito relativamente a outras patologias, no entanto são poucos os estudos que nos surgem na bibliografia especializada. Este facto pode dever-se a que não é fácil delimitar o campo de estudo das doenças alérgicas.

Estudos realizados do ponto de vista da Psiconeuroimunologia tornam clara a relação existente entre as doenças alérgicas e as perturbações de pânico com agorafobia. Outros autores estabelecem uma relação entre ansiedade antecipatória e anafilaxia.

Os factores emocionais desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e evolução da maioria das doenças crónicas¹. Nos últimos anos há fortes evidências que sugerem a influência do *stress* emocional no sistema neuroendócrino. Foi demonstrado que *stressores* emocionais tais como os acontecimentos de vida ou os *stressores minor* diários influenciam profundamente a função imunológica^{2,3}. O nível de suporte social e as estratégias de *coping* individuais têm um papel adicional na gravidade e curso da urticária crónica⁴.

O prurido intenso característico da urticária crónica condiciona uma fraca qualidade de vida e conduz a perturbações na auto-estima^{5,6}. Evidências crescentes demonstram que, nos doentes com patologias cutâneas crónicas, nas quais se inclui a urticária, os sintomas psiquiátricos aparecem mais frequentemente do que seria de esperar pelo acaso⁷⁻⁹.

Nem só o *stress* e a fadiga aumentam o risco de desenvolver patologia psiquiátrica, mas também a frustração das necessidades psicossociais básicas relacionadas com o desempenho, a afiliação (necessidade de relação social e suporte) e o poder¹⁰. De acordo com a teoria do Sistema de Interação da Personalidade (PSI) esta frustração pode ser o resultado de uma discrepância entre objectivos conscientes e necessidades inconscientes, da fixação em emoções negativas ou de estilos cognitivos não adaptativos.

De acordo com esta teoria, os efeitos adversos das discrepâncias entre objectivos e necessidades podem ser prevenidos através da auto-regulação, a qual habilita a pessoa a lidar com diferentes *stressores* internos e externos.

Um trabalho levado a cabo por J. A. Bahmer et al em 2007¹¹ permitiu concluir que os pacientes com urticária são mais objectivos do que os indivíduos da amostra normativa. A objectividade pode ser considerada uma variável não-patológica para a perturbação compulsiva de personalidade. As características são perfeccionismo, regras rígidas de comportamento, comportamento compulsivo (ex. limpezas), bem como pensamentos compulsivos (ex. contar). Um aspecto positivo deste perfil é a inclinação para o trabalho e a realização. Uma vez que este tipo de personalidade é muito sensível à punição, o foco de atenção recai sobre as discrepâncias entre a situação actual e as suas próprias necessidades, normas ou expectativas. Esta objectividade sugere que os doentes com urticária se focam nos objectivos e nos pormenores discrepantes das suas expectativas. Devido ao foco de atenção em aspectos negativos e sugestões que são discrepantes das suas expectativas, eles podem ter dificuldade em apreciar os seus próprios sucessos.

Outro padrão característico deste grupo é indicado por uma baixa pontuação no estilo ambicioso e narcisista.

Encontramos também uma tendência para um estilo altruísta (auto-sacrifício) em pacientes com urticária. Desprendimento e consciência são ambos caracterizados por uma elevada sensibilidade para as diferenças. Nas pessoas altruístas, o foco da atenção centra-se sobre as necessidades e os sinais de comunicação dos seus próximos relevantes. Eles podem sentir as necessidades dos outros intuitivamente, o que pode levar a uma percepção desadequada e difícil das suas próprias necessidades.

Pacientes com urticária relatam sintomas mais compulsivos e mais generalizados, são mais insatisfeitos com as suas vidas e têm scores mais elevados em estilos de personalidade que representam um comportamento útil, altruísta e abnegado. Além disso, estes pacientes apresentam enorme discrepância entre uma grande percepção explícita de necessidades de afiliação e uma intensidade muito baixa destas necessidades ao nível das emoções inconscientes que motivam o comportamento espontâneo.

Discrepâncias entre as necessidades implícitas e motivações e objectivos explícitos podem constituir uma fonte geral de *stress* emocional nestes grupos de pacientes. Em particular, os pacientes com urticária, relataram um aumento da quantidade de *stress* da vida subjectiva.

3. Conclusões

Segundo as conclusões do estudo de J. A. Bahmer et al¹¹, nos doentes com urticária crónica foram encontradas indicações de pensamentos e comportamentos compulsivos. Estes resultados vão de encontro aos de outras investigações, mostrando que há uma tendência compulsiva em pacientes com urticária.

Neste grupo de doentes, também encontramos um estilo de personalidade caracterizado pelo cuidado. Este é o análogo não-patológico do distúrbio compulsivo de personalidade. As características são: perfeccionismo rígido, regras rígidas de comportamento, comportamento e pensamentos compulsivos. Esses pacientes frequentemente mostram um comportamento excessivo de trabalho, sem tempo de lazer ou relaxamento. Porque este tipo de personalidade é muito sensível à punição, o foco da atenção reside muitas vezes sobre as discrepâncias entre a situação actual e a situação de necessidade real. O comportamento compulsivo pode ser uma forma de evitar sentimentos negativos ou medo¹¹.

Comparando os homens e mulheres da amostra, encontram-se diferenças no que respeita à apatia, tristeza, calma, excitação e no que diz respeito às emoções como raiva e alegria. Independentemente da sua doença, os homens apresentam menor tristeza que as mulheres¹¹.

Uma explicação para estes resultados poderia ser que as mulheres conseguem explicar os seus sentimentos mais expressiva e mais explicitamente do que o sexo masculino ou que o seu limiar para responder a tais perguntas pessoais é menor.

Assim, podemos esquematizar a expressão funcional dos estilos cognitivos como análogos não patológicos das perturbações de personalidade listadas no DSM-IV para os doentes com urticária crónica, através do polígono cor-de-rosa, na Figura 1¹¹.

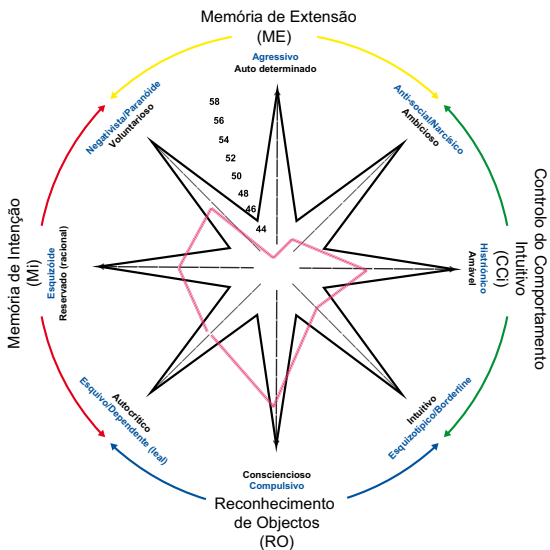


Figura 1 Polígono cor-de-rosa.

Bibliografia

1. Griesemer RD, Nadelson T. Emotional aspects of cutaneous disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 2nd edn. New York: McGraw-Hill Book Co., 1979:1353-63.
2. Al'Abadie MS, Kente CG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset an exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994; 130:199-20.
3. Hashiro M, Okumura M. The relationship between the psychological and immunological state in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1998; 16:231-5.
4. Tausk F. Stress and the skin. *Arch Dermatol* 2001; 137:78-82.
5. Ehlers A, Osen A, Wenninger K, Gieler U. Atopic dermatitis and stress: possible role of negative communications with significant others. *Int J Behav Med* 1994; 1:107-21.
6. Burr S, Gradwell C. The psychosocial aspects of skindiseases: need for support groups. *Br J Nurs* 1996; 5:1172-82.
7. Griffiths CEM, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:338-42.
8. Aktan S, Ozmen O, Sanli B. Psychiatric disorders in patients attending a dermatology clinic. *Dermatology* 1998; 197:230-4.
9. Badoux L. Psychologic symptoms in asthma and chronic urticaria. *Ann Allergy* 1994; 72:229-34.
10. Kuhl J, Beckmann J. Alienation: Ignoring one's preferences. In: Kuhl J, Beckmann J, editors. *Volition and personality: action vs. state orientation*. Gottingen: Hogrefe, 1994.
11. Bahmer J, Kuhl J, Bahmer A. How do personality systems interact in patients with psoriasis, atopic dermatitis and urticaria. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:317-24.
12. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990; 123:769-74.

Estratégias de apoio

*Carlos Fernandes da Silva,
Fernanda Ferrão,
Vitor Guerra*

I. Introdução

A urticária mediada pelo sistema imunitário pode beneficiar de intervenção psicológica, quer no âmbito da psiconeuroimunologia quer no âmbito da clínica psicológica em geral¹⁻³.

Com efeito, para além de correlações encontradas entre a ocorrência de urticária e algumas perturbações psiquiátricas, tais como perturbação de pânico com agorafobia, vários estudos sugerem que há correlações significativas com acontecimentos de vida significativos, perfeccionismo, regras rígidas de comportamento e comportamentos compulsivos, para além de que revelam o papel de variáveis psicossociais tais como estratégias de lidar (*coping*) em situações sociais e o suporte social que o indivíduo consegue obter.

Estas correlações apontam para a necessidade de intervir no sentido de [1] modificar o perfil do doente com urticária, [2] ensinar e treinar estratégias de lidar com essas características de personalidade ou acontecimentos de vida significativos, ou [3] promover a adesão às prescrições médicas (medicação e vigilância/evitamento face aos alérgenos).

Contudo, as recentes investigações em psiconeuroimunologia podem abrir novas perspectivas interessantes no próprio tratamento médico, mediante a modulação da resposta imune através de estratégias de condicionamento respondente (clássico ou pavloviano).

2. Medicina comportamental e psiconeuroimunologia

Para a compreensão da eficácia de intervenção psicológica em problemas imunológicos é indispensável identificar os mecanismos subjacentes, isto é, abrir a “caixa preta” que está entre o *input psicológico* (acontecimentos de vida significativos, estilos comportamentais, suporte social, etc) e o *output imunopatológico* (alterações imunitárias e doenças imunológicas).

Há várias experiências com modelos animais que demonstram que, por exemplo, a administração de choques eléctricos nas patas provocam diminuição significativa e de magnitude clínica das *natural killer cells* (NK). In vitro, as catecolaminas e o neuropeptido Y (NPY) diminuem as concentrações de diversas proteínas pró-inflamatórias e a actividade das NK. A activação autonómica simpática potencia a migração de células imunitárias para os locais de inflamação e de infecção.

As perturbações do sono correlacionam-se com a diminuição do número e actividade das células NK e dos marcadores de inflamação. Estudos com polissonografia e colheitas de amostras para análise por radio-imuno-ensaio mostraram que latência de sono (tempo que decorre entre o deitar-se e o adormecer) elevada e o aumento da densidade do sono REM provocam aumento das concentrações de inter-leucina 6 (IL-6) e da sICAM (molécula solúvel de adesão inter-celular).

O stress, a depressão e a privação de sono também provocam aumento da hormona CRH que por sua vez diminui as concentrações das imunoglobulinas IgM e IgG. O aumento das concentrações sanguíneas de IL-1 provocam aumento de CRH. A privação do sono provoca aumento da IL6, do TNF- α e da proteína C reactiva, assim como da transcrição do RNA mensageiro para IL-6 e TNF- α . Os estudos sugerem que o CRH induz as mudanças imunes agudas actuando no cérebro via mecanismos receptor-dependentes Gabaérgicos⁴.

Também é um facto que os linfócitos possuem receptores β -adrenérgicos, nomeadamente β 2-adrenérgicos, e que há energia noradrenérgica do tecido linfóide. Por sua vez, as IL-1, IL-6 e TNF- α circulantes induzem insónia e fadiga via hipotálamo⁴.

Finalmente, há estudos que mostram que o stress conjugal se associa à incidência de doenças imuno-dermatológicas⁵.

Estes mecanismos fisiológicos e bioquímicos (para além de outros) explicam as relações entre os sistemas nervoso, endócrino e imunitário, permitindo que os três se auto-regulem e em bloco regulem todas as funções orgânicas (sistema tri-unitário de regulação),

bem como as relações funcionais entre o *milieu interne* do indivíduo e os estímulos do ambiente (quer estímulos antecedentes – Situação “S”, quer os estímulos consequentes – Consequências “C”), não esquecendo que, tal como o sistema nervoso, o sistema imunitário também possui “reconhecimento”, “memória” e “aprendizagem” (imunidade adquirida e específica).

É neste contexto que a psicologia experimental, nomeadamente as teorias da aprendizagem (modelos de condicionamento respondente e de condicionamento operante), se cruza com a neuro-endocrinologia e a imunologia, dando origem à *psiconeuroimunologia* (no plano da investigação) e à *medicina comportamental* (no plano da intervenção). A psicologia experimental (não a romântica) permite definir relações de causalidade entre estímulos ambientais (incluindo os gerados pelos comportamentos dos sujeitos – consequências C) e as respostas imunes, fornecendo instrumentos de diagnóstico e de intervenção interessantes.

Por exemplo, em 1975 Ader e Cohen efectuaram uma experiência com ratos, rigorosamente controlada (grupos experimental, placebo e controlo e contra balanceamentos) em que confirmaram que a resposta imunitária é condicionável⁶. Com efeito, usando o paradigma do condicionamento respondente (clássico ou pavloviano), associaram várias vezes água açucarada (estímulo inicialmente neutro) à administração do fármaco ciclofosfamida (estímulo incondicional) que produzia uma resposta de imuno-supressão (resposta incondicional). Depois desses ensaios, administraram um antigénio (eritrócitos de cordeiro) aos ratos e verificaram que a administração apenas de água açucarada (agora estímulo condicional) produzia imuno-supressão (resposta condicional) face ao antigénio.

Em suma, do mesmo modo que a resposta de salivação dos cães de Pavlov passou a ser evocada por estímulos do meio ambiente (ex. metrónomo) depois de estes estímulos terem sido emparelhados várias vezes com o estímulo incondicional da resposta de salivação (ex. carne na boca do animal), a resposta de produção de anticorpos também pode ser condicionada a estímulos que acontecem pura e simplesmente no meio ambiente por associações prévias com o estímulo incondicional (ex. tartarazina) – situação “S” – ou que são consequência “C” de comportamentos do sujeito – estilos de vida⁴⁻⁶.

Assim, para além de alimentos (ex. crustáceos), aditivos alimentares (ex. tartarazina – E 102), medicamentos (ex: ácido acetilsalicílico), plantas (ex. urtigas), animais (ex. abelhas, parasitas intestinais), pressão localizada, esforço físico, frio, luz solar e calor, em suma, estímulos físicos e químicos, a ocorrência de uma resposta imunitária incondicional urticariana a um estímulo incondicional físico ou

químico (ex. ácido acetilsalicílico) na presença de um estímulo inicialmente neutro (ex. uma sala pintada de amarelo) pode “instalar” um reflexo condicional em que a sala pintada de amarelo (agora estímulo condicional) passa a provocar essa resposta imunitária urticariana – resposta condicional^{7,8}.

Pese embora haja muito poucos estudos sobre urticária no âmbito da medicina comportamental, do ponto de vista do modelo da aprendizagem operante (selecção de comportamentos em função das consequências), os estudos sugerem que a probabilidade de uma resposta imunitária específica a uma situação determinada poderá aumentar e ser mantida em função das consequências que acarreta para o sujeito⁹⁻¹².

Assim, a abordagem médica da urticária terá que incluir também uma análise funcional extensível a experiências prévias com alergénios ou outros indutores a fim de averiguar se não haverá estímulos ambientais e comportamentos que também provoquem crises de urticária¹³. Mais adiante, a propósito das propostas de intervenção psicológica abordaremos este importante tópic.

3. Propostas de intervenção psicológica

Já pudemos chamar a atenção para a importância de se efectuar uma análise funcional que permita identificar potenciais estímulos ambientais e comportamentos (acções, pensamentos e respostas emocionais) que expliquem “crises” de urticária. Esta análise funcional permitirá definir estratégias de intervenção que modifiquem esses comportamentos desencadeantes ou que garantam o evitamento da exposição a alergénios ou outros indutores.

Porém, como referimos mais “acima”, também teremos que abordar protocolos de intervenção que procurem [1] modificar o perfil do doente com urticária, [2] ensinar e treinar estratégias de lidar com essas características de personalidade ou acontecimentos de vida significativos, e/ou [3] promover a adesão às prescrições médicas (medicação e vigilância/evitamento face aos alergénios), tendo em conta as diversas teorias e modelos testados no contexto da psicologia clínica e da saúde¹⁴: “teorias de stress e regulação emocional”, “teorias da personalidade e saúde”, “teorias do comportamento, saúde e doença”, “modelos de crenças na saúde”, “teorias de determinantes contextuais de comportamentos de saúde” e “teorias de determinantes motivacionais da mudança do comportamento”.

De qualquer modo, toda a intervenção de cariz psicológico empiricamente validada (paradigma da actuação baseada na evidência¹⁵) terá de assentar na psicologia experimental e recorrer a análise funcional.

3.1. Análise funcional

A análise funcional¹⁵ assenta no paradigma funcionalista, isto é, com a análise funcional pretende-se identificar operacionalmente a ocorrência (neste caso a urticária), os estímulos antecedentes, sejam os alérgenos (ex. crustáceos) ou os estímulos condicionais (ex. entrar num restaurante), as consequências que possam estar a manter as crises de urticária (ex. sempre que o sujeito tem uma crise de urticária não vai à escola, que detesta e procura evitar a todo o custo), bem como os estímulos e consequências privados (pensamentos, emoções, imagens mentais e lembranças).

Para efectuar uma *análise funcional* pode ser necessário solicitar ao doente que registe diariamente as ocorrências, identificando as diversas variáveis (situação, consequências – ganhos, evitamentos, fugas legitimadas), pensamentos, emoções e comportamentos (Tabela 1).

Tabela 1 Grelha de registos para análise funcional

Nome do doente:						
Data:						
Hora	Urticária (crise)	Situação (onde, com quem, fazer o quê, etc)	Pensamentos	Emoções	Comportamento (o que fez)	Consequências

Na Situação deverá registar os alérgenos, indutores ou condicionantes que por ventura já tenham sido identificados pelo médico

A partir dos registos, o médico deverá explicar como determinados pensamentos (episódicos, ideias obsessivas, crenças), emoções (ex. medo, angústia, ansiedade, tristeza), comportamentos (evitamentos, fugas e comportamentos que promovem a exposição aos alérgenos, podendo assumir um carácter de padrão – estilos de vida) e consequências dos episódios de urticária (ex. ganhar atenção, evitar uma discussão ou ir trabalhar), em associação com os alérgenos, indutores ou condicionantes explicam os episódios de urticária, a fim de planear a intervenção.

3.2. Conceitos básicos de intervenção

A intervenção baseada na evidência neste problema pressupõe a clarificação de alguns conceitos básicos²:

Condicionamento respondente:

Quando um estímulo neutro (EN) relativamente a uma determinada resposta (ex. crise alérgica) se associa (antecedendo) a um estímulo que naturalmente desencadeia essa resposta (estímulo incondicional EI e resposta incondicional RI), várias vezes ou uma única vez no caso de a resposta ser muita intensa (“traumatizante”), o estímulo neutro torna-se capaz de evocar a resposta alérgica (estímulo condicional EC e resposta condicional RC). Ao processo de emparelhamento chama-se condicionamento respondente, clássico ou pavloviano. A relação funcional “EI → RI” chama-se “reflexo incondicional” e a relação “EC → RC” chama-se “reflexo condicional” (na medida em que o reflexo adquirido dependeu das condições que determinaram os emparelhamentos).

EN --//→ RI

EN + EI → RI (n vezes)

EN ≡ EC, ... EC → RC.

Generalização do estímulo:

Depois de uma dada resposta ficar condicionada a um estímulo condicional, o indivíduo responderá também a estímulos semelhantes, diminuindo a magnitude da resposta na razão directa com a dissimelhança em relação ao estímulo condicional. Por exemplo, uma criança que condicione uma resposta de medo a batatas brancas dos médicos (por experiências traumáticas em contexto hospitalar) passará a ter a mesma resposta a batatas brancas de cabeleireiros.

Discriminação de estímulo:

Se o estímulo inicialmente neutro se emparelha frequentemente com o estímulo condicional e raramente aparece na ausência do estímulo incondicional, não haverá generalização de estímulo, isto é, o estímulo condicional torna-se discriminativo (E^D) – a reacção ocorrerá apenas na presença dele e não de semelhantes.

Extinção pavloviana:

Se o estímulo condicional for apresentado ao doente sistematicamente e com intervalos curtos na ausência do estímulo incondicional (ex. alérgico ou outro indutor), o organismo deixará de reagir a esse estímulo – extingue-se a resposta. Porém, concluída uma sessão de treino até à eliminação da reacção, depois de um período de repouso a reacção voltará a ocorrer na nova sessão – *recuperação espontânea*. Contudo, a recuperação espontânea será cada vez de menor amplitude e de menor duração nas

sucessivas sessões de exposição desde que cada sessão termine apenas quando a reacção for nula, até à extinção definitiva.

Incubação:

Se não se tiver o cuidado de concluir cada sessão de exposição apenas quando a reacção é nula, a magnitude e a duração da mesma aumentará perigosamente.

No caso da urticária condicionada a um estímulo ambiental (ex. cuidar do jardim), uma sessão deverá ser entendida como um pacote de exposições até a reacção não se produzir (o que poderá envolver vários dias de treino diário). Depois de uma semana sem treinos de exposição, iniciar-se-á novo pacote e assim sucessivamente até que se verifique que em 3 pacotes seguidos não ocorre qualquer reacção ao estímulo condicional logo no início de cada pacote.

Condicionamento operante:

Quando numa determinada situação "S" um indivíduo tem uma reacção "R" cuja consequência "C" determina uma mudança na probabilidade "p" dessa reacção na referida situação "S", diz-se que houve condicionamento *operante* porque a mudança do comportamento resulta do facto de o sujeito ter operado sobre o meio ambiente (no condicionamento respondente a mudança ocorre de modo passivo, isto é, em virtude do sujeito sofrer um emparelhamento que não provocou).

Contingência operante:

A contingência operante "K" é a relação *funcional* entre uma situação "S", um comportamento ou reacção "R" e uma consequência "C" desse comportamento ou reacção e que determina uma mudança da probabilidade "p" dessa reacção ($S - R \rightarrow C / K$). Isto é, as consequências seleccionam os comportamentos ou reacções, à semelhança da selecção natural (darwiniana) de indivíduos numa espécie ou de espécies num dado ecossistema.

Reforço:

Aumento da probabilidade "p" de um comportamento em função (na sequência e como resultado) de *contingências operantes prévias* (e não por motivos de doença orgânica). Se a consequência que reforça (aumenta a força) o comportamento consistir num ganho (ex. ganhar atenção), o reforço denomina-se *positivo*. Se a consequência que reforça (aumenta a força) o comportamento consistir na remoção ou evitamento de algo (ex. não ir trabalhar), o reforço denomina-se *negativo*. Note-se: as expressões "positivo" e "negativo" não têm qualquer conotação hedónica ou moral, são uma mera convenção, tal como os números à esquerda do zero são negativos e os à direita do zero são positivos.

Por exemplo, se uma crise de urticária ao domingo à noite tiver como consequência evitar ir à escola (evitamento ou remoção de algo) e se, por esse motivo, aumentar o número de crises de urticária aos domingos à noite, *porque aumentou a probabilidade* (a força) de ocorrer uma crise de urticária (em virtude da consequência) diz-se que houve reforço negativo da reacção de urticária.

Punição:

É o contrário de reforço, isto é, *diminuição* da probabilidade (força) de ocorrer uma reacção em virtude de determinada consequência. Se a reacção diminui (é punida) porque passa a ter como consequência receber algo habitualmente desagradável (ex. uma repreensão) é uma *punição positiva* (a mesma regra que se aplica na classificação dos reforços). Se a reacção desaparece porque passa a ter como consequência perder algo habitualmente agradável (ex. não ir ao cinema com os amigos) trata-se de uma *punição negativa*.

Extinção operante:

Se a partir de um determinado momento uma reacção, que até então tinha uma consequência reforçadora (ex. ganhar atenção), deixa de a ter de modo sistemático (sem hesitações), a reacção inicialmente aumenta de probabilidade (força) e depois desaparece. Nota: se houver transigência ou hesitações, em vez de extinguir a reacção, esta aumentará perigosamente e poderá ser irreversível. Por isso, o doente que queira optar por um procedimento de extinção operante tem de ser esclarecido acerca deste aumento inicial a fim de que não se assuste (pensando que se trata de um agravamento) e abandone o procedimento ou transija volta e meia, reforçando a reacção de modo que se possa tornar irreversível. A investigação experimental revela que os reforços intermitentes (por transigência aleatória) aumentam a resistência à extinção dos comportamentos ou reacções – veja-se o exemplo da dependência intratável dos jogadores de máquinas de Casino (o jogador ganha raramente e de modo aleatório, variando também as magnitudes dos prémios).

Pensamentos automáticos:

Os pensamentos (tal como as imagens mentais, lembranças, crenças) são comportamentos “privados” (cobertos) que seguem as mesmas leis atrás mencionadas. Podem funcionar como situações privadas, comportamentos privados e consequências privadas. E em função de emparelhamentos e contingências prévias os mesmos podem tornar-se altamente prováveis face a determinadas situações, estímulos ou comportamentos, isto é, podem tornar-se automáticos. Sendo automáticos o doente não dará conta dos mesmos. Todavia também podem desencadear reacções alérgicas (funcionarem como estímulos condicionais ou discriminativos). O registo para a análise funcional permitirá detectá-los.

Crença disfuncional:

Face a experiências prévias, segundo as leis de aprendizagem acima mencionadas, os doentes podem estabelecer relações contingenciais verbais, como por exemplo “não posso ir à escola porque há lá alguma coisa esquisita que me provoca urticária”. O debate das crenças disfuncionais pelo médico, [1] dando explicações claras e simples (usando linguagem compreensível, não técnica, recorrendo a analogias e metáforas), [2] confrontando-o com os seus registos, [3] explicando as leis de aprendizagem que presidem à modificação do comportamento, dando exemplos do dia a dia, e [4] incentivando-o a aplicá-las para lidar com as situações ou para mudar comportamentos (estilos de vida) não saudáveis, se possível recorrendo a contratos comportamentais (onde se referem os reforços e punições que o sujeito se propõe aplicar a si próprio ou que autoriza o médico a fazê-lo quando cumpre ou não cumpre). O contrato pode ser escrito e assinado por ambos, ficando cada um com uma cópia.

3.3. Técnicas e protocolos de intervenção

Com base em todos os conceitos e resultados dos estudos anteriormente referidos, têm sido desenvolvidas diversas técnicas e protocolos de intervenção aplicáveis a situações cutâneas imunomediadas, incluindo a urticária.

Custo de resposta:

Uma reacção (urticária) ou um comportamento que expõe o doente a alergénios pode ser eliminada se de cada vez que a reacção ou o comportamento ocorre o indivíduo impõe a si mesmo uma tarefa ou algo que é desagradável e que tem custos (de investimento pessoal ou mesmo pecuniários). Assenta na lei da punição negativa. Por exemplo, se o doente sabe que comer determinado alimento o expõe a um alergénio que desencadeará uma crise de urticária, então pode decidir “castigar-se” sempre que o faz com uma tarefa aborrecida para o próprio (ex. ler o Código Penal tirando notas) ou devolver a semana (ou parte da mesma) aos pais.

Manejo do stress:

No manejo do stress as **técnicas de relaxamento** poderão ajudar os doentes com urticária, quer como modo de lidar com os sintomas quer mesmo como método para eliminar ou diminuir acentuadamente a frequência das crises^{1,2}.

Consiste no seguinte procedimento:

- *Setting*: o doente deita-se numa cama ou numa cadeira reclinável com braços de apoio, num local isolado (ex. quarto), com silêncio, ruído branco ou música relaxante para o indivíduo, com pouca luz (cadeira de abajour) ou nenhuma e temperatura confortável;
- *Regra comum*: para cada um dos grupos musculares a seguir referidos, fará uma contração (tal como estará descrita para cada grupo) de cerca de 5 segundos, firme mas sem esforço exagerado, seguida de repouso durante cerca de 10 a 15 segundos; repetirá este procedimento (mais uma vez) antes de passar ao grupo seguinte; fazer tudo de olhos fechados;
- *Adjuvante*: durante a contração de cada um dos grupos musculares o doente concentrará a atenção nesse grupo a fim de perceber as sensações relacionadas com a contração (ex. ligeira dor, tensão, calor, etc.) e durante a descontração fará o mesmo a fim de perceber as sensações associadas à descontração, comparando-as. Este procedimento é importante para na vida real poder identificar rapidamente os locais tensos do corpo e actuar de forma localizada e rápida. A respiração deverá ser lenta;
- *Grupo 1 (membro superior dominante)*: [contração] fechar a mão firmemente, ao mesmo tempo que flexiona o braço sobre o antebraço, sem levantar o cotovelo da cama ou poltrona; [descontração] deixar o braço voltar a posição inicial de repouso sobre a cama ou poltrona;
- *Grupo 2 (membro superior não dominante)*: [contração] fechar a mão firmemente, ao mesmo tempo que flexiona o braço sobre o antebraço, sem levantar o cotovelo da cama ou poltrona; [descontração] deixar o braço voltar a posição inicial de repouso sobre a cama ou poltrona;
- *Grupo 3 (rosto)*: [contração] “engelhar” a testa, fechar os olhos firmemente, franzir o nariz, contrair as bochechas com a boca firmemente fechada; [descontração] relaxar todo o rosto;
- *Grupo 4 (pescoço e ombros)*: [contração] encolher os ombros como se quisesse esconder a cabeça entre ambos; [descontração] voltar à posição de repouso;
- *Grupo 5 (tórax)*: [contração] inspirar lenta e profundamente, ao máximo e aguentar no máximo durante cerca de 5 segundos; [descontração] deixar sair o ar de uma só vez;
- *Grupo 6 (abdómen)*: [contração] contrair o abdómen como se quisesse defecar ou defender-se de um soco; [descontração] relaxar;

- *Grupo 7 (nádegas)*: [contração] apertá-las uma contra a outra, como se quisesse impedir a introdução de um supositório; [descontração] relaxar;
- *Grupo 8 (membro inferior dominante)*: [contração] levantar o membro até cerca de 20 cm da cama ou poltrona, ligeiramente flectido no joelho e o pé pendente; [descontração] deixar cair o membro “ao sabor da força da gravidade”; Nota: se tiver problemas musculoesqueléticos e lombo-sagrados, poderá efectuar a contração sem levantar o membro: flectir o pé firmemente.
- *Grupo 9 (membro inferior não dominante)*: [contração] levantar o membro até cerca de 20 cm da cama ou poltrona, ligeiramente flectido no joelho e o pé pendente; [descontração] deixar cair o membro “ao sabor da força da gravidade”; Nota: se tiver problemas musculoesqueléticos e lombo-sagrados, poderá efectuar a contração sem levantar o membro: flectir o pé firmemente.
- *Finalização*: concluir, mantendo-se em repouso, de olhos fechados, respirando lentamente e balbuciando a palavra “calma” cada vez que expira. Se quiser dormir, depois de efectuar alguns movimentos respiratórios com a palavra “calma” (condicionar a resposta global de relaxamento à palavra “calma”), cerca de 10, procurar a posição habitual para dormir e deixar-se adormecer. Se quiser levantar-se, deverá espreguiçar-se, mobilizando todo o corpo, após os 10 movimentos respiratórios e depois sentar-se (durante cerca de meio minuto) e depois levantar-se.

Esta técnica de relaxamento não deverá ser usada em doentes com miastenia grave ou medo de perder o controlo.

Exposição com prevenção de resposta:

Para os doentes com perfil obsessivo com rituais compulsivos o doente poderá aprender a estar atento às situações que desencadeiam pensamentos obsessivos a fim de evitar essas mesmas situações. Porém, poderá haver vantagem em treinar o doente a praticar a *exposição com prevenção de resposta* (será aconselhável que o doente o faça sob supervisão do médico ou de um psicólogo clínico com formação cognitivo-comportamental), dado que o doente sozinho poderá fugir da exposição, acabando por reforçar negativamente o comportamento que se pretende eliminar.

Consiste em o doente se expor á situação que desencadeia os pensamentos obsessivos e depois não efectuar o ritual, esperando que a ansiedade aumente e depois diminua até se extinguir (tudo na mesma sessão). Para “aguentar” esta exposição com prevenção

da resposta compulsiva (ritual) poderá tomar uma benzodiazepina de semi-vida curta e acção rápida, ou recorrer à técnica de relaxamento por ciclos de inspiração e expiração lentos e “abdominais”, desde que treine a técnica acima descrita todos os dias.

Este tratamento é útil para os doentes obsessivos, já que há uma associação entre este perfil e a urticária. Por outro lado, os rituais compulsivos podem expor o doente a alérgenos (ex. rituais de limpeza de pó).

Paragem do pensamento (*thought stopping*):

Se o doente obsessivo tem apenas pensamentos obsessivos, sem rituais compulsivos, pode usar um elástico no pulso que estica e larga de modo a gerar dor, sempre que o pensamento ocorra.

Saciação:

Outro método para pensamentos obsessivos sem rituais compulsivos é a saciação. Por exemplo, o doente cada vez que é “assaltado” por uma ideia, imagem ou lembrança obsessiva escreve-a 100 vezes e lê-a várias vezes durante o dia, em momentos em que não ocorrem os pensamentos. Pode lê-los (as 100 vezes que escreveu o pensamento) para um gravador de MP3 e depois ouvir várias vezes por dia através de *headphones*.

Auto-reforços:

O doente poderá ser instruído e treinado a aplicar a si próprio reforços positivos ou negativos, como por exemplo: autorizar-se a ir ao cinema (actividade), comprar um DVD (item), comer algo que gosta muito (consumível), auto-elogiar-se com auto-incentivo (ex. parabéns, sou capaz de evitar expor-me ao sol, pelo que vou fazê-lo mais vezes!).

Outras técnicas:

No domínio das técnicas de relaxamento, há estudos que mostram que a técnica marcial Tai Chi, de natureza comportamental (psicologia “oriental”), por envolver actividade aeróbica, relaxamento respiratório e meditação (manipulação do campo atencional e da corrente dos pensamentos), modula as CMI (*cell-mediated immune responses*). Uma versão ocidentalizada e padronizada do Tai Chi, a saber o *Tai Chi Chih* (TCC) demonstrou em estudos controlados aumentar a resposta imunitária ao *varicela-zoster* vírus, com aumento das células T (CD45⁺CD45RO) circulantes com memória específica para vírus⁴.

Noutro contexto, há estudos que sugerem que pessoas com perfil de activação da área pré-frontal do hemisfério direito apresentam predomínio de emoções negativas (inveja, medo, cólera, tristeza) e níveis basais mais baixos da actividade das células NK, ao passo que as pessoas com perfil de activação da área pré-frontal do hemisfério esquerdo apresentam predomínio de emoções positivas (alegria), comportamento optimista e níveis basais mais elevados da actividade das células NK. Foi mesmo encontrada uma relação dose-resposta entre optimismo e afecto positivo e um menor risco de contrair uma síndrome gripal¹⁶.

No mesmo sentido, há estudos que sugerem que a espiritualidade (gratidão, perdão, humildade saudável, sendo de paz, compaixão, fé em Deus e comportamento religioso) também afecta o sistema imunitário, aumentando amiúde a sua eficiência (exceptuando o fanatismo). Na sequência destes estudos há autores que propõem aos doentes que enfatizem as suas qualidades pessoais, que melhorem o seu sono (mediante regras de higiene de sono e vigília e treino de relaxamento ou *Tai Chi Chih*), que pratiquem uma dieta equilibrada prescrita por nutricionista e que pratiquem exercício físico, que desenvolvam mestria em algumas actividades diárias (para elevar a auto-estima) e que aumentem a sua rede social de suporte (amigos). Obviamente que no caso dos doentes com urticária algumas destas recomendações podem não ser exequíveis (o esforço, a transpiração e certos alimentos são alergénicos e desencadeiam crises de urticária).

Outra técnica que pode ser usada em doentes do foro alergológico em geral e com urticária em particular, sobretudo nos casos em que a doença perturba a auto-imagem e auto-conceito, o *Treino de Coping Eficaz* (CET), em ensaios clínicos tem-se mostrado eficiente para aumentar afecto positivo e auto-imagem e auto-conceito funcionais, bem como a manutenção dessas mudanças atitudinais por pelo menos 12 meses¹⁶.

Uma técnica psicológica muito recente, a meditação *mindfulness*¹⁷ aumenta também a activação do córtex frontal esquerdo e os títulos de anticorpos para a vacina *influenza*. É uma técnica psicológica inspirada em técnicas de meditação budista. Consiste basicamente em:

1. Procurar um local calmo e confortável, deitando-se com o corpo direito;
2. Treine-se a eliminar os pensamentos acerca do passado e do futuro, concentre-se apenas em pensamentos do presente;
3. Mantenha-se consciente da respiração, focando-se na sensação do ar a mover-se a entrar e a sair do corpo; tome atenção a detalhes e mudanças na respiração;
4. Observe os seus pensamentos a virem e a irem embora, quer sejam aterradores, ansiogénicos ou de alegria e esperança. Não os ignore nem os suprima, observe-os simplesmente, usando a respiração como âncora;
5. Quando se sentir a ser “levado” (controlado ou guiado) pelos pensamentos, não se julgue nem recrimine, apenas retorne à respiração;
6. Quando quiser concluir, sente-se por um minuto ou dois, abra os olhos e depois levante-se gradualmente.

Finalmente, a hipnose clínica também pode ser útil no tratamento da urticária¹⁸. Com efeito, num estudo com 18 doentes adultos com dermatite atópica resistente ao tratamento convencional, a hipnose trouxe benefício estatisticamente significativo ($p < 0.01$) e este resultado, avaliado tanto subjectiva como objectivamente, manteve-se durante 2 anos de seguimento¹⁹.

O uso da hipnose visa [1] relaxar o doente para reduzir a activação do sistema nervoso autónomo simpático, [2] reforçar a auto-estima com sugestões de bem-estar, confiança e auto-controlo), [3] quebrar as reacções condicionadas pela visão das manifestações clínicas, como o prurido e o acto de coçar-se e arranhar-se, pela dessensibilização e pela indução de analgesia, [4] modificar as respostas imunes da pele aos alérgenos, sugerindo a visualização de condições ideais para o organismo, [5] efectuar sugestões pós-hipnóticas para relaxamento geral, conforto da pele e facilidade para treino da auto-hipnose.

4. Promoção da adesão à terapêutica farmacológica:

Relativamente à promoção da adesão à terapêutica prescrita, o modelo orientador que mais possui maior suporte empírico é o *revised health compliance model* (HCM-II), que assume o princípio heurístico de procurar sistemática e exaustivamente identificar as relações funcionais entre a adesão e os seguintes factores²⁰:

1. Condições facilitadoras.
2. Estímulos discriminativos.
3. Consequências.
4. Reportórios básicos comportamentais de personalidade:
 - 4.1. Cognitivo-linguístico.
 - 4.2. Verbal-emocional.
 - 4.3. Emocional-motivacional.
 - 4.4. Sensório-motor.

As *condições facilitadoras*, os *estímulos discriminativos* e as *consequências* implicam técnicas de **engenharia situacional**, tais como elaborar e assinar contratos comportamentais simples (entre médico, doente e familiares ou cuidadores, com prémios e punições para cumprimentos e incumprimentos), **controlo de estímulo** (uso de sinalizadores em papel dispostos em locais estratégicos da casa do doente, uso de lembretes programados pelo doente no telemóvel, instruções curtas e em linguagem clara), manejo pelo médico dos **custos da medicação** (mudar a posologia, substituir o fármaco ou forma de apresentação do mesmo, ou adicionar fármacos ou instruções para procedimentos que diminuam os efeitos laterais – ex: tomar o medicamento só no fim das refeições), lembretes curtos e directos dos efeitos de alívio do sintoma após a toma.

O médico deverá avaliar se o doente entende correctamente as instruções do médico e se é capaz de manifestar verbalmente, de modo descritivo e claro, a intenção de aderir à prescrição (*reportório cognitivo-linguístico*).

Relativamente ao *reportório verbal-emocional*, o médico deverá verificar se o doente é capaz de dizer o risco que corre ou as perdas que terá se não tomar a medicação tal como foi prescrita.

No que diz respeito ao *reportório emocional-motivacional*, avaliar em que medida o doente teme ou não os efeitos da medicação.

Como a prescrição poderá implicar a execução de tarefas que exigem treino de habilidades (*skills*) específicas (ex. injeção de insulina na diabetes), os terapeutas deverão ter o cuidado de instruir os doentes a executar essas tarefas, recorrendo a *role-play* (simulação pelo médico) e *role-taking* (o doente repete o que viu o médico fazer).

Em suma, o médico promoverá a adesão do doente à terapêutica seguindo os procedimentos acima e tendo em conta as orientações práticas²¹ que se se seguem:

1. Persuadir verbalmente os doentes e familiares do valor da terapêutica prescrita, usando uma linguagem descritiva, sem jargão, recorrendo a analogias compreensíveis pelo doente para explicar o mecanismo de acção do fármaco.
2. Dar a conhecer modelos de competência na matéria (outros doentes), incluindo o doente em grupos terapêuticos.
3. Treinar o doente, familiares e cuidadores a usar folhas de registos de toma e os registos referidos na Tabela 1 deste capítulo.
4. Treinar os doentes, familiares e cuidadores informais a usarem os sinalizadores (*prompts*), estímulos discriminativos, sob a forma de máximas, provérbios, instruções, sinalética pictórica adequada e sugestiva.
5. Treinar os doentes, familiares e cuidadores informais a elaborarem contratos comportamentais e a definirem e a aplicarem consequências contingentes para a adesão (ex. autorizar-se a ir ao cinema) e para o não cumprimento (ex. não ver o programa televisivo considerado pelo doente como imperdível).
6. Relembrar sistematicamente episódios de adesão e as consequências positivas e ensinar o doente a fazê-lo de modo sistemático, registando.

A título de exemplo com outra patologia, na experiência clínica de um dos autores, nos Hospitais da Universidade de Coimbra (década de 1980), um doente recusava-se a aderir à prescrição de toma diária de um anti-micótico pelo dermatologista para tratar uma micose inter-digital grave nos pés.

Na avaliação verificou-se que se tratava de uma pessoa do sexo masculino, com o 2º ano de escolaridade, pastor de profissão. Constatámos que *o doente não entendia como é que um comprimido tomado pela boca chegaria aos pés*. Assim sendo, aderiria a qualquer prescrição de medicamento de aplicação tópica, mas não a toma *per os*.

Recorremos a um atlas de anatomia com figuras sugestivas (ex. Sobota), a analogias com as vísceras do porco (que o doente conhecia muito bem), indicando no corpo do doente (tocando-lhe) a localização dos órgãos referidos no atlas e comparados com os do porco, e explicando a trajectória do medicamento desde a boca até aos pés, passando pela “*tripa*” e pelas veias, coração,

aorta, ilíacas, etc. Mostrámos também que os medicamentos se desfaziam no contacto com a água, usando um fármaco facilmente miscível em água. As analogias eram de tipo “canos”, “valas”, “tubos”, etc.

Explicámos também como era excretado, dado que surgiu uma nova dúvida do doente: o medicamento acumular-se-ia no corpo até se tornar venenoso?

Depois desta explicação o doente aderiu de imediato. Isto é, a compreensão simples e analógica da farmacocinética deste medicamento ajudou um doente a aderir á terapêutica.

5. Conclusão

“A sense of dissatisfaction with the established, largely pharmacological, methods of treating emotional and social problems was probably evident amongst general practitioners (GP) and their fellow members of the primary health care team... Over the years various forms of psychotherapy have none the less had their influence on primary care.” (France e Robson, 1995, pp. 3).

O contributo da psicologia, aliás um dos 3 pilares da medicina (anatomia, fisiologia e psicologia), é fundamental na prática de avaliação e intervenção médica, tanto na intervenção em “quadros” clínicos psicopatológicos que se associam à urticária, na eliminação de comportamentos patogénicos e promoção de comportamentos saudáveis, bem como na possível modificação da própria resposta imunitária aos alérgicos, seja através da utilização de técnicas que resultam da manipulação directa de estímulos, comportamentos e consequências segundo as leis da aprendizagem (**medicina comportamental**), seja através de processos que activam estes mesmos processos mas indirectamente (meditação *mindfulness*, *Tai Chi Chih*, hipnose clínica, etc.).

Esta perspectiva implica que os médicos tenham formação a este nível e que os serviços de saúde contratem serviços (ex. outsourcing) de psicologia clínica e da saúde, preferencialmente de orientação cognitivo-comportamental, interpessoal ou psicoterapia dinâmica breve.

Bibliografia

1. Gatchel R, Baum A. An introduction to health psychology; 1983. New York: Random House.
2. France R, Robson M. Cognitive behavioural therapy in primary care: a practical guide. London; 1995. Jessica Kingsley Publishers.
3. DECO Proteste (2005). Prevenir e tratar as alergias. Lisboa: DECO PROTESTE, Editores, Lda.
4. Irwin M. Human psychoneuroimmunology: 20 Years of discovery. *Brain Behav Immun.* 2008;22:129-39
5. Roa S. Psiconeuroimunologia: breve panorâmica. *Diversitas* 2005; 1: 148-60.
6. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
7. Skinner B. Seleção por consequências. *Rev Bras Terapia Comport Cognit* 2007; 9: 129-137.
8. Neto M. Análise do comportamento: behaviorismo radical, análise experimental do comportamento e análise aplicada do comportamento. *Interação em Psicologia* 2002; 6: 13-18.
9. Catania A, Harnand S. Problems of selection and phylogeny, terms and methods of behaviorism. In *The selection of behavior: The operant behaviorism of B. F. Skinner*. New York: Cambridge University Press. 1988; 474-83.
10. Todorov J. A evolução do conceito de operante. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2002; 18: 123-7.
11. Todorov J. Behavior analysis and experimental pharmacology. *Neurosci Biobehav Rev.* 1981;5:307-14
12. Skinner BF. Operant behavior. In *Operant behavior: areas of research and application*. W.K. Honig (Ed.). Englewood Cliffs: NJ: Prentice-Hall. 1966; 12-32.
13. Neno S. Análise funcional: definição e aplicação na terapia analítico-comportamental. *Rev Bras Terapia Comport Cognit* 2002; 5: 151-65.
14. Dekker J. Theories in Behavioral Medicine. *Int J of Behav Med* 2008;15: 1-3.
15. Nobre M, Bernardo W, Jatene F. A prática clínica baseada em evidências. Parte I: questões clínicas bem construídas. *Rev Assoc Med Bras* 2003, 49: 445-9.
16. Chesney M, Darbes L, Hoerster K, Taylor J, Chambers D, Anderson D. Positive Emotions: Exploring the Other Hemisphere in Behavioral Medicine. *Int J of Behav Med* 2005;12: 50-8.
17. Kabat-Zinn J, Massion A, Kristeller J, et al. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1992; 149:936-43.
18. Ferreira M. Hipnose na prática clínica. Atheneu. São Paulo. 2003

19. Stewart A, Thomas S. Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *Br J Dermatol* 1995; 132: 778-83.
20. Heiby, E. & Frank, M. (2008). Compliance with medical regimens. In *Cognitive-behavior therapy: applying empirically supported techniques in your practice*. W. O'Donohue and J. Fisher (Eds.), 2nd Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2008; 109-15.
21. Rapoff M. Adherence to pediatric medical regimens. Springer; London. 2nd Edition. 2010.

Alergénios/Condicionantes ocultos

Daniel Machado

Cátia Barbosa

Um doente alérgico pode estar exposto de uma forma insuspeita a um alergénio, mesmo se forem implementadas correctamente medidas de evicção a esse alergénio. A maioria das reacções de hipersensibilidade induzidas por alimentos ocorre fora do domicílio, estando relacionadas com a presença de alergénios ocultos. É difícil implementar uma monitorização dos ingredientes usados e das condições de manuseamento dos alimentos, bem como é raro encontrar uma rotulagem completa e adequada com todos os ingredientes usados, nos restaurantes, padarias ou refeitórios.

Tem sido demonstrado que uma boa proporção das reacções anafiláticas fatais ocorre após exposição a um alergénio ao qual já era previamente conhecida a sua alergia¹. Muitas destas reacções ocorrem devido à presença de alergénios ocultos. Para além disso, são identificados fenómenos de reactividade cruzada, que podem condicionar uma resposta alérgica de uma forma inesperada.

O reconhecimento, identificação e evicção dos alergénios ocultos e outros factores que poderão desencadear uma resposta alérgica são essências para uma correcta orientação dos doentes. Estes condicionantes podem estar presentes nos medicamentos convencionais, suplementos alimentares e medicamentos de herbanária, produtos de dermocosmética e alimentos.

Suplementos alimentares e medicamentos de herbanária

A medicina chamada complementar ou alternativa (MCA) tem sido usada desde há muito tempo no tratamento de diversas patologias ao longo do tempo. Os chamados medicamentos de herbanária foram, aliás, a forma predominante de cuidados de saúde, antes do advento da medicina moderna. O uso de produtos ditos “naturais” é muitas vezes preferido por alguns doentes, pela percepção de que estas substâncias são “inócuas”, não têm efeitos adversos e podem ser complementares ao tratamento da medicina convencional. Contudo, a constituição destes produtos “naturais” não é totalmente conhecida, os efeitos produzidos por estas substâncias não apresentam um perfil de segurança como num medicamento convencional e produzem efeitos secundários (tal como no medicamento convencional) nos quais se incluem as reacções de hipersensibilidade.

Os medicamentos da MCA podem interagir com as terapêuticas convencionais² ou são intrinsecamente tóxicos³. Por outro lado, são raros os medicamentos da MCA que são embalados de forma a evitar contactos acidentais com crianças⁴, estando estas com um risco acrescido de exposição acidental. No ano de 2007 a American Association of Poison Control Centers relatou a existência de 46898 casos de envenenamento por suplementos dietéticos, produtos de herbanária, homeopáticos, botânicos e de medicinas culturais, que corresponderam a 2 situações de fatalidade⁵.

Em Portugal, o medicamento apenas teve existência legal em 1957 com a publicação em Diário da República do Decreto-Lei nº 41448. Com a entrada nas Comunidades Europeias, esta regulamentação foi alterada de modo a ser enquadrada nas directivas europeias. É deste modo que é criado o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, que tem por missão “regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal” e “garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros”. É esta autoridade que define as regras para introdução no mercado de um medicamento, fiscaliza todos os passos até à chegada do medicamento ao doente e monitoriza os efeitos terapêuticos e secundários deste. A função deste organismo regulador estende-se inclusivamente às terapêuticas da MCA.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu os suplementos alimentares como sendo produtos (que não o tabaco) que irão suplementar a dieta; estes incluem as vitaminas, minerais, produtos de herbanária, aminoácidos ou substâncias de dietética⁶. A OMS também descreveu os medicamentos de herbanária como substâncias ou preparações derivadas de plantas com intuito de uso terapêutico nos humanos ou outro benefício na saúde das pessoas⁶. Contudo, muitos destes produtos contêm substâncias derivadas não só de plantas, como de animais, fungos, minerais, entre outros.

Os doentes atópicos estão cada vez mais a recorrer à MCA⁸. O uso deste tipo de terapêuticas é um problema particularmente preocupante, tendo em consideração que os atópicos têm um risco acrescido de reacções alérgicas^{9,10}, têm vindo a ser descritas reacções de hipersensibilidade a terapêuticas de MCA^{11,12}, e a venda da maioria deste tipo de medicamentos é livre, sem necessidade de receita médica.

Vários tipos de medicamentos “naturais” têm sido implicados em reacções alérgicas com atingimento em vários órgãos. Dentro dos mais relatados, encontram-se terapêuticas com extractos de equinácea; estes produtos estão indicados como prevenção a curto prazo e tratamento da coriza comum¹³. Na literatura estão relatados casos de anafilaxia, asma, rinite alérgica, dermatite atópica ou angioedema^{14, 15, 16}. Também são referidas reacções alérgicas graves com terapêuticas à base de geleia real^{17, 18, 19} preparações contendo pólenes^{20, 21}, ou aplicação nasal de elatério¹². A procura destes alérgenos ocultos torna-se, assim, essencial para uma correcta orientação do doente alérgico.

No mercado nacional encontram-se disponíveis várias formas de apresentação, com ingredientes variados. Nas páginas seguintes apresenta-se uma listagem de vários ingredientes que poderão estar presentes em vários produtos ditos “naturais”, organizada por indicações do próprio produto.

a. Fadiga, stress e ansiedade

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Ansiedade Insónia	Crataegus, passiflora, alfazema, laranjeira
Ampolas	Fadiga intelectual	Cola, guaraná, ginseng, aspartato de arginina
Ampolas	Fadiga física e intelectual	Sumos de ananás e toranja, fosfatidilcolina, fosfato de cálcio, ácido glutâmico, metionina, lisina, fenilalanina, gluconato de cálcio, gluconato de magnésio, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, ácido L-aspartico, L-arginina
Ampolas	Fadiga intelectual	Carnitina, taurina, vitamina C, extractos de hibiscus, guaraná, ginseng, gengibre
Ampolas	Fadiga física e intelectual	Extracto de ginseng, trigo, cevada, milho, aveia e lentilhas, açúcar e mel, glicerofosfatos naturais.
Ampolas	Fadiga física e intelectual	Vitamina B12, glicina, hematóporfirina
Ampolas	Fadiga física intelectual	Arginina e ácido aspártico
Cápsulas	Stress Fadiga	Ginseng
Cápsulas	Stress	Crataegus
Cápsulas	Depressão ligeira a moderada Insónia Alterações de humor	Hipericão
Cápsulas	Ansiedade	Passiflora
Cápsulas	Fadiga física e intelectual	Cola, guaraná, espinheiro alvar, ginseng, <i>Ginkgo biloba</i> , magnésio
Cápsulas	Fadiga física e intelectual	Fosfatidilcolina, ácido L-aspartico, L-arginina, fosfato de cálcio, ácido glutâmico, metionina, fenilalanina, lisina, gluconato de cálcio, gluconato de magnésio, gluconato de zinco, levedura, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, lecitina de soja, cera de abelhas, óleo de soja, gelatina
Cápsulas	Fadiga intelectual Memória Concentração	Ácidos gordos ómega 3, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fósforo, L-arginina, L-glutamina, vitamina B6, vitamina B1, vitamina B2, ácido fólico
Cápsulas	Fadiga intelectual Estimulante cerebral	Extracto de <i>Ginkgo biloba</i> , ginseng e magnésio
Cápsulas	Fadiga física e intelectual	Extracto de ginseng, milho, aveia, trigo
Cápsulas	Stress Fadiga Fraqueza Exaustão	Extracto puro de Ginseng G115®
Cápsulas	Fadiga intelectual	Aspartato de arginina

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Comprimidos	Multivitamínico Stress	Carbonato de cálcio, óxido de magnésio, cloreto de potássio, ácido ascórbico, ácido alfa-lipóico, citrato de zinco, succinato de ácido de D-alfa-tocoferol, nicotinamida, D-pantotenato de cálcio, sulfato de manganês, cloridrato de piridoxina, éster de luteína, riboflavina, mononitrato de tiamina, acetato de retinol, ácido fólico, cloreto de crómio, biotina, selenito de sódio, iodeto de sódio, cianocobalamina e colecalciferol, celulose, dióxido de silicone, ácido esteárico, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio e dióxido de titânio
Comprimidos	Fadiga física e intelectual	Cola, guaraná, ginseng, ácido L-aspártico e L-arginina, goma laca, goma arábica
Comprimidos	Ansiedade	Selénio, vitamina E, <i>Serenoa repens</i>
Solução	Stress Fadiga Fraqueza Exaustão	Extracto puro de Ginseng G115®
Tisana	Ansiedade Resfriados Insónia	Laranja amarga, tília, <i>Citrus aurantium</i> L. laranja doce, erva príncipe, pau de canela, aroma natural de laranja, lima e limão
Tisana	Ansiedade Alterações digestivas	Camomila
Tisana	Insónia Ansiedade	Laranjeira amarga, lúcia-lima, hibisco, canela, alcaçuz, aroma natural de laranja, de cardamomo
Tisana	Ansiedade Problemas digestivos	Lúcia-lima
Tisana	Ansiedade	Tília

b. Anti-inflamatórios

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Cápsulas	Anti-inflamatório natural	Harpagófito
Cápsulas	Analgésico Anti-pirético	Salgueiro

c. Tracto gastro-intestinal e vias hepato-biliares

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Regulador intestinal Digestões lentas	Rábano, alcachofra, alecrim, angélica
Cápsulas	Digestões lentas Flatulência	Carvão vegetal
Cápsulas	Regulador do trânsito intestinal	Fermentos lácteos, vitaminas, potássio, magnésio e zinco
Cápsulas	Regulador do trânsito intestinal	Argila verde, funcho, carvão vegetal, fructoligosacáridos, chá verde
Comprimidos	Obstipação	Aipo, aloé vera, ananás, algas, casca de limão, freixo, funcho, jalapa, sene
Pó	Obstipação	Cáscara sagrada

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Pó	Regulador do trânsito intestinal Obstipação Retenção de líquidos	Cavalinha, zimbros, bardana, linhaça do Canadá, farelo de trigo, farelo de aveia, <i>Psyllium husk</i> , figueira-da-Índia, probióticos, maçã, toranja, laranja, ananás.
Solução	Acidez gástrica Obstipação	Aloe Vera. Pau d'Arco. Betacaroteno. Essência de laranja.
Solução	Regulador do trânsito intestinal	Fermentos lácteos, vitaminas, potássio, magnésio e zinco
Solução em saquetas	Regulador do trânsito intestinal	Glucomanano
Solução em saquetas	Obstipação	Goma de guar
Tisana	Problemas hepato-biliares	Hipericão, cavalinha, abacateiro, taraxaco, boldo
Tisana	Obstipação	Malva, funcho, sene, amieiro negro, oliveira
Tisana	Problemas gástricos. Digestões difíceis. Pirose	Funcho, orégão, poejo, chicória, macelão, sene
Tisana	Regulador do trânsito intestinal	Maçã, sene, hibisco, aroma natural de ruibarbo e de morango
Tisana	Regulador do trânsito intestinal	Morangueiro, cavalinha, funcho, cidreira, taraxaco, malvas, sene
Tisana	Regulador do trânsito intestinal	Bétula, sene, taraxaco

d. Sistema génito-urinário

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Problemas urinários Patologia prostática Infecções urinárias recorrentes	Uva-ursina, urze, urtiga-maior, bétula
Cápsulas	Candidíase vaginal	Horopito, anis verde, <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> .
Cápsulas	Menopausa	Isoflavonas de soja, ómega 6 e ómega 3
Cápsulas	Pré-menopausa Menopausa	Isoflavonas de soja
Cápsulas	Menopausa Prevenção doenças cardíaco-vasculares	Isoflavonas de soja e ácido gama linoléico
Comprimidos	Menopausa	Isoflavonas de soja, fermentos lácteos próbióticos, equiseto, cálcio e vitamina D3
Comprimidos	Menopausa Ansiolítico	Isoflavonas de soja, fermentos lácteos, vitamina D3, cálcio, magnésio e extracto de magnólia
Comprimidos	Menopausa	Isoflavonas de soja, fosfato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal
Comprimidos	Disfunção erétil	Cloridrato de iohimbina
Comprimidos	Disfunção erétil	Arginina, proantocianidinas
Tisana	Problemas das vias urinárias, rins e próstata	Fragária, grama, urze, arenária rubra, cavalinha, medronheiro
Tisana	Problemas urinários Patologia prostática	Urtiga

e. Sistema cárdio-vascular

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Cápsulas	Hemorróides Varizes Fragilidade capilar	Castanheiro da índia
Cápsulas	Estimulante circulação cerebral Anti-oxidante	<i>Ginkgo biloba</i>
Cápsulas	Suplemento alimentar para o sistema cárdio-vascular	Ómega 3, vitamina E, alho envelhecido
Cápsulas	Hipercolesterolemia	Óleo de salmão (ácidos gordos Ómega 3)
Comprimidos	Aterosclerose Hipertensão arterial	Alho, sófora-do-japão, espinheiro-alvar, visco e lúpulo
Comprimidos	Venotrópico	extracto de videira vermelha
Comprimidos	Hipertensão Regularização do ritmo cardíaco Relaxamento muscular Propriedades anti-coagulantes	Vitamina C, magnésio
Comprimidos	Anti-oxidante Protector cárdio-vascular	Vitamina C, vitamina E, extracto de nespereira, extracto de folha de oliveira, fosfato tricálcico, celulose microcristalina, fosfato dicálcico, hidroxipropilmetilcelulose, sais de magnésio de ácidos gordos, glicerol, amido, dióxido de silicose
Tisana	Hipercolesterolemia	Espinheiro-alvar; alcaçuz, curcuma, hortelã-pimenta, aroma natural de limão, aroma natural de hortelã, óleo essencial de hortelã frísada
Tisana	Problemas circulatórios Venotrópico	Videira vermelha, hibisco, maçã, aroma natural de frutos vermelhos e laranja

f. Sistema respiratório

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Cápsulas	Síndromes gripais	Propopolis
Cápsulas	Alergia respiratória	Aucubósido
Cápsulas	Expectorante Antitússico	Marrubina
Cápsulas	Mucolítico	Óleo essencial de eucalipto
Xarope	Expectorante	Mucilagem, eucalipto, gemas de pinheiro, equinácia, drósera, vitamina C, vitamina A, fructooligosacáridos

g. Sistema imunitário

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Estimulante das defesas naturais	Eucalipto, verbasco, xitaque, limão
Comprimidos	Estimulante das defesas naturais	Equinácia, vitamina C, zinco, prebióticos

h. Pele, mucosas, unhas e cabelo

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Cápsulas	Halitose	Azeite de oliveira, sementes de salsa, hortelã-pimenta, clorofila e mentol
Cápsulas	Preparação do bronzeador Problemas de visão nocturna	Cenoura
Cápsulas	Fragilidade capilar e ungueal	Luzerna
Cápsulas	Fortificante de unhas e cabelos	Óleo de borragem, óleo de soja, óleo de abóbora, extracto de sementes de uva, óleo de palmeira, cera de abelhas.
Cápsulas	Alopécia	Cistina, flavonóides, sílica, difosfato férrico, vitamina E, vitamina PP, vitaminas B5, B6, B2, B8
Comprimidos	Alopécia e fragilidade ungueal	L-cistina, arginina, vitamina B6, sulfato de zinco
Comprimidos	Fragilidade capilar e ungueal Psoríase em tratamento	Proteínas de trigo e de sésamo, vitaminas e oligoelementos
Comprimidos	Alopécia	Extracto de proteína marinha, vitamina C, extracto de cavalinha
Pó	Fragilidade capilar e ungueal Psoríase em tratamento	Proteínas de trigo, vitaminas e oligoelementos.
Tisana	Queimaduras	Alcaçuz, curcuma, matricária, alteia, aroma natural de baunilha

i. Sistema ósteo-articular

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Problemas reumáticos	Urtiga-maior, groselheira-negra, salgueiro, harpagófito
Cápsulas	Osteoporose	Hidróxido de cálcio, óxido de cálcio, aminoácido extraído de extracto de alga, gelatina, água, glicerina
Cápsulas	Dor articular Fortalecimento de articulações	Cartilagem de tubarão, silício, fósforo, magnésio, ferro, vitamina B1, vitamina B2, nicotinamida, ácido pantoténico, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D3, flúor
Cápsulas	Articulações	Glucosamina, condroitina, cobre, selénio, zinco, manganês, vitamina E
Tisana	Articulações Drenante	Groselha negra, maçã, hibisco, canela, aroma natural de groselha negra e de laranja

j. Emagrecimento

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Emagrecimento Celulite Diurético	Videira vermelha, salgueiro branco, chá de java, hamamélia, gilbardeira, chá verde, uva ursina, ananás, vitamina C, potássio
Cápsulas	Emagrecimento	Crómio, funho, zinco, chá verde, guaraná, cafeína, papaia, vitamina C, gengibre, rábano, vitamina B3

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Emagrecimento Celulite Diurético	Videira vermelha, salgueiro branco, chá de java, hamamélia, gilbardeira, chá verde, uva ursina, ananás, vitamina C, potássio
Cápsulas	Emagrecimento	Extracto de chá verde, cacau, toranja, maçã, ananás, inulina, alcachofra, salsa, funcho, groselha negra
Cápsulas	Emagrecimento para homem	Chá verde, mate, guaraná, chá de Yunan, funcho, cevada, chicória, toranja, ginseng, gengibre
Cápsulas	Adelgaçante	Ácido linoleico conjugado, cacau, chá branco, rainha dos prados, funcho marinho, uva. Erva cidreira, saponinas de soja, videira, vitamina B6
Cápsulas	Emagrecimento	Algas marinhas (<i>Fucus vesiculosus</i>), ácido fólico, vitamina C, vitaminas do grupo B (B1, B2, B6, B12), cobre, crómio, zinco, selénio, ferro, manganésio, iodo e proteínas
Cápsulas	Celulite	Ananás
Cápsulas	Emagrecimento Fadiga fácil	Chá verde
Cápsulas	Regulador do apetite Regulador do peso corporal	<i>Garcinia cambogia</i>
Cápsulas	Inibidor do apetite	Goma de alfarroba
Cápsulas	Inibidor do apetite	Konjac
Cápsulas	Adelgaçante Regulador do peso corporal	Laranja amarga
Cápsulas	Adelgaçante Cálculos biliares	<i>Orthosiphon stamineus</i>
Cápsulas	Celulite Digestões difíceis	Papaia
Cápsulas	Emagrecimento Anti-oxidante	Ácido linoleico conjugado, chá verde.
Cápsulas	Emagrecimento	Ácido linoleico conjugado
Cápsulas	Celulite	Glucomanano, ananás
Cápsulas	Obesidade	Glucomanano e extracto de levedura
Cápsulas	Obesidade	Glucomanano
Cápsulas	Emagrecimento	Fibrocaptol (fibras absorventes de cacau e laranja)
Cápsulas	Celulite	Ácido linoleico conjugado
Cápsulas	Celulite	Óleo de peixe, óleo de borragem, óleo vegetal de microalga, videira, alga castanha, <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Ruscus aculeatus</i> , <i>Melilotus officinalis</i> , centelha asiática, essência de laranja, vitamina B6, vitamina E, ácido lipóico, ácido fólico
Cápsulas	Celulite Emagrecimento	Centelha asiática
Cápsulas	Emagrecimento para homem	Ácido linoleico conjugado, extracto de ginseng, extracto de guaraná, extracto de gengibre
Cápsulas	Controlo do peso	Quitosano, extracto de feijoeiro, levedura de crómio, vitaminas C e B6
Cápsulas	Emagrecimento	Ácido linoleico conjugado, chá verde

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Cápsulas	Emagrecimento	Crómio, garcínia cambogia, caneleira, banana, <i>Gymnema sylvestris</i>
Cápsulas	Estimulador sensação de saciedade	Glucomanano
Cápsulas	Celulite Emagrecimento	Faseolamina, chá verde, papaia e ananás
Cápsulas	Emagrecimento	Nopal, quitosano, glumanano, vitamina C, café verde, banana
Cápsulas	Emagrecimento	Neopuntia®; garcínia cambogia; faseolamina
Cápsulas	Adelgaçante	Ácido linoleico conjugado
Cápsulas	Emagrecimento	Figo da Índia
Cápsulas	Celulite	Polifenóis de uva, ácido linoleico conjugado
Cápsulas	Adelgaçante	Ácido linoleico conjugado, crómio
Cápsulas	Adelgaçante	Ácido linoleico conjugado, crómio
Cápsulas	Regulador do peso corporal	Quitosano, ácido succínico, ascobarto de cálcio, inulina, citrato zinco
Cápsulas	Celulite Adelgaçante	Pé de cereja, casca de uva
Cápsulas	Celulite	Laranja amarga, cola, cacau, papaia, ananás, chá verde, funcho, ulmária, groselha negra
Cápsulas	Controlo do peso Emagrecimento	Cacau, crómio
Cápsulas	Emagrecimento Adelgaçante	Ácido linoleico conjugado, chá verde, canela, crómio
Cápsulas	Emagrecimento	Ácido linoleico conjugado, chá verde, extracto natural de maçã
Cápsulas	Emagrecimento na menopausa	Papaia, chá verde, crómio, linho, cidreira, inhame, vitamina E, vitamina A, selénio
Cápsulas	Emagrecimento	Quitosano, vitamina C, cafeína, catequinas
Chá	Emagrecimento	Chá verde
Chá	Emagrecimento Fadiga física	Chá verde
Chá	Emagrecimento Problemas digestivos	Chá verde, menta
Comprimidos	Adelgaçante	Vitamina C, extracto de chá verde, extracto de urtiga, extracto de guaraná, extracto pés de cereja, extracto videira vermelha, cálcio, FOS, Lactobacillus acidophilus, vitamina B e D, L-carnitina, extrato de cominho, extracto de rábano, óleo de peixe, vitamina E, selenato de sódio, extracto de erva de São João
Comprimidos	Adelgaçante. Eliminação de líquidos, gorduras e toxinas	Extracto de urtiga, extracto de oliva, extracto de pé de cereja, extracto de hibisco, extracto de damiana, extracto de sabugueiro, ómega 3
Comprimidos	Emagrecimento	Extracto de chá verde, cacau, toranja, maçã, ananás, inulina, alcachofra, salsa, funcho, groselha negra
Comprimidos	Adelgaçante	Sene, cáscara sagrada, lactose, malvas, alcachofra, quebra pedra, alcaravia, anti-aglomerantes E341 e E553b.
Comprimidos	Emagrecimento	Garcínia cambogia, L-carnitina, co-enzima Q10, crómio.

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Comprimidos	Emagrecimento Diurético	Extracto de taraxaco, ulmária, salsaparilha, guaraná, bioflavonóides de limão, vitaminas C, E, B3, B6, magnésio
Comprimidos	Emagrecimento Obstipação Hipercolesterolemia	Linhaça do Canadá, alcachofra, dente de leão, farelo de trigo, farelo de aveia, <i>Psyllium husk</i> , figueira-da-Índia, probióticos, maçã, toranja, laranja, ananás
Comprimidos	Obesidade Obstipação	Cassia, cascara sagrada, aloés, algas, limão fibra, amieiro negro
Comprimidos	Adelgaçante Emagrecimento	Extracto de chá de java, extracto de chá verde, extracto de café verde, vitamina C, extracto de ananás, extracto de centelha asiática, extracto de gilbardeira, extracto de videira vermelha, ácido linoleico conjugado
Comprimidos	Emagrecimento Controlo de peso	Quitosano, ácido succínico, ascorbato de cálcio, inulina, citrato de zinco, estearato de magnésio
Comprimidos	Emagrecimento Controlo do apetite	<i>Garcinia cambogia</i> , crómio, <i>Gymnema sylvestris</i> , hipericão, vitamina B1
Comprimidos	Emagrecimento	Laranja amarga, mate, guaraná, canela, goiaba, pé de cereja, rábano negro, erva doce, ácido linoleico conjugado, co-enzima Q10, colagénio
Comprimidos	Adelgaçante	Guaraná, cacau, cafeína e pimenta vermelha, ginseng, rabanete negro, hortelã-pimenta, Oxyli@, CLA e Co-enzima Q10
Comprimidos	Emagrecimento	Chá verde descafeinado, extracto de alecrim, extracto de dente-de-leão
Comprimidos	Emagrecimento	Rábano negro, cassis, extracto de maçã, complexo de crómio, urtiga, extracto de ostra, chá verde, <i>Theobroma cacao</i> , faseolamina, papaia, inulina
Comprimidos	Emagrecimento Adelgaçante	Lúpulo, salva, acerola, licopeno, pró vitamina A, vitamina E, chá verde, <i>Theobroma cacao</i> , toranja, rábano, funcho, fibras de tomate, inulina
Comprimidos	Emagrecimento	Fibras, zinco, crómio, café verde
Comprimidos	Emagrecimento	Café verde, chá verde, cafeína, centelha asiática, urtiga, cacau, crómio
Comprimidos	Emagrecimento	Extracto de uva, vitamina C
Pó	Emagrecimento Celulite Hipercolesterolemia Obstipação Halitose	L-carnitina, arginina e garcinia cambogia, linhaça do Canadá, aloé vera, farelo de trigo, farelo de aveia, <i>Psyllium husk</i> , figueira-da-Índia, probióticos
Pó	Emagrecimento para homem	Chá verde, chá vermelho, figo da Índia, alcachofra, espargo, feijão, prebióticos, probióticos
Pó	Adelgaçante Anticelulítico	Chá verde, chá vermelho, ananás, papaia, semente de uva, chicória, prebióticos, erva mate
Pó	Emagrecimento	Quitosano
Pó	Emagrecimento Adelgaçante	L-carnitina, vitamina B2, chá verde, guaraná

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Pó	Emagrecimento Adelgaçante	Ácido linoleico conjugado, teobromina, crómio e soro de leite
Pó	Emagrecimento	Cacau, toranja, fibras, feijão branco, zinco, crómio e fibras
Pó	Adelgaçante	Anis verde, papaia, menta, prebióticos, probióticos, cavalinha, camomila
Pó	Emagrecimento	Café verde, rosa-canina, pés de cereja, guaraná, mate, laranja, uva, cavalinha, chá verde
Pó	Celulite	Chá verde, glucosamina, aroma de morango, casca de pinheiro
Solução	Emagrecimento Adelgaçante Celulite Retenção de líquidos	Café verde, chá verde, cafeína, centelha asiática, urtiga
Solução	Emagrecimento Diurético Regulador do apetite	Chá verde, alcachofra, dente de leão, pêssego
Solução	Emagrecimento	Noz de cola, groselha, dente de leão, rainha dos prados, freixo, bardana, polpa de tamarindo, pé de cereja, grama, goiaba, groselha preta, alcachofra, funcho, alga rosa, ginseng
Solução	Celulite	Dente de leão, funcho, rosmaninho, chá verde, cassis, café verde, guaraná
Solução	Adelgaçante Diurético	Extracto de bétula, chá de java, pilosella, extracto de ginseng, chá verde, extracto de taráxaco, uva ursina, limão, extrato de urtiga branca, frangula e funcho, extracto de passiflora e oliveira, zinco
Solução	Adelgaçante para homem Diurético	Extracto de taráxaco, chá de java, pilosella, vitamina C, extracto de ginseng, L-carnitina, extracto de guaraná, fibra solúvel e extracto de gengibre
Solução	Adelgaçante Diurético	Extracto de bétula, chá de java, pilosella, extracto de ginseng, chá verde, extracto de taráxaco, uva ursina, limão, extrato de urtiga branca, frangula e funcho, extracto de passiflora e oliveira, zinco
Solução	Adelgaçante Diurético	Bardana, taraxaco, cerejeira, groselheira negra, rainha dos prados, ananás, centelha asiática, chá vermelho, vitaminas B1 e B6, potássio
Solução	Emagrecimento Celulite Estimulador de sensação de saciedade	Fructoligosacáridos, L-carnitina, cloreto de potássio, chá verde, guaraná, ananás, centelha asiática, erva-mate, garcinia, videira vermelha, vitaminas B1, B6, e B12
Tisana	Emagrecimento Laxante	Sene, cavalinha, boldo
Tisana	Obesidade	Sene, bétula, cavalinha, chicória, funcho, erva-prata
Tisana	Celulite	Chá verde, funcho, citronela, rosmaninho, orthosiphon, aroma natural de pêssego, aroma natural de laranja, óleo essencial de limão
Tisana	Emagrecimento Agitação	Chá verde, hibisco, laranja amarga, funcho, limão, aroma natural de limão, aroma natural de laranja, óleo de toranja

j. Outros suplementos alimentares

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Ampolas	Fadiga intelectual Raquitismo Desnutrição Anorexia Suplemento alimentar	Extrato de trigo, cevada, milho, aveia, feijão, lentilhas, mel de abelhas
Ampolas	Multivitâmico	Extracto de ginseng, geleia real, vitaminas do complexo B e vitamina C
Cápsulas	Multivitâmico	Extracto de <i>Ginkgo biloba</i> , ácidos gordos ómega 3, fosfatidilserina, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12
Cápsulas	Multivitâmico Anti-oxidante Estimulante do apetite	Óleo de borragem, óleo de soja, triglicéridos de ácidos gordos, ácido alfa-lipóico, estearato de magnésio, lecitina de soja, D-alfa-tocoferol, oleato de poligliceril, dióxido de titânio, complexo vitamínico do grupo B: pantotenato de cálcio, cloridrato de piridoxina, riboflavina, mononitrato de tiamina, óxido de ferro vermelho (E172), selenometionina
Cápsulas	Multivitâmico	Beta-caroteno (pró-vitamina A), vitamina B1, vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (nicotinamida, ác. Nicot., PP), vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), vitamina B8 (biotina, vitamina H), vitamina B12 (cianocobalamina), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (alfa tocoferol), ferro, óleo de soja.
Cápsulas	Vitamina C	Vitamina C extraída da baga de acerola
Cápsulas	Multivitâmico Gravidez Lactação	Óleo de peixe, óxido de magnésio, hidrogenofosfato de cálcio, vitamina C, sulfato de ferro, carbonato de cálcio, sulfato de zinco, vitamina B3, vitamina E, cera amarela de abelha, vitamina B5, lecitina de soja, sulfato de manganês, vitamina B6, vitamina B2, vitamina B1, sulfato de cobre, ácido fólico, vitamina B8, iodeto de potássio, vitamina B12, gelatina, glicerina, corante E 172 e E 171
Cápsulas	Suplemento minero-vitamínico e antioxidante para a visão	Luteína, ácidos gordos ómega 3, betacaroteno, selénio, vitamina C, vitamina E, zinco
Cápsulas	Multivitâmico	Ómega 3, ginseng, <i>Bacopa monniera</i> , lecitina de soja, fosfatidilserina, coenzima Q10
Cápsulas	Multivitâmico Problemas oculares	Vitamina E, vitamina C, vitamina PP, gluconato de zinco, gluconato de magnésio, levedura rica em selénio, lecitina de soja
Cápsulas	Multivitâmico Problemas oculares	Luteína, vitaminas, minerais
Cápsulas	multivitâmico	Luteína, zeaxantina, ómega 3, vitaminas, minerais
Comprimidos	Multivitâmico	Selénio, vitamina E, vitaminas do complexo B, magnésio, boro e outros nutrientes
Comprimidos	Anti-oxidante	Selénio de origem orgânico com vitaminas A, C e E
Comprimidos	Anti-oxidante	Selénio de origem orgânico com vitaminas A, C e E, ácido alfa lipóico e manganésio

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Comprimidos	Multivitamínico Problemas oculares	Extracto de <i>Ginkgo biloba</i> , vitamina E, zinco e cobre
Comprimidos	Multivitamínico	Magnésio e vitamina B6
Comprimidos	multivitamínico para a gravidez e aleitamento	Complexo probiótico, multivitamínico e mineral
Comprimidos	anti-oxidante	Magnésio e Co-enzima Q10
Comprimidos	Multivitamínico para desportistas	Vitaminas, minerais, Co-enzima Q10, ginseng, <i>Ginkgo biloba</i>
Comprimidos	Multivitamínico	Vitamina A, vitamina D, vitamina B2, vitamina PP, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, cálcio, cobre, iodo, ferro, magnésio, manganésio, molibdénio, zinco
Comprimidos	Anti-oxidante Problemas oculares	Glucodamina, colagénio hidrolizado e vitamina E, com extracto de sementes de <i>Vitis vinifera</i>
Comprimidos	Multivitamínico	Magnésio, vitaminas do complexo B, vitamina C, ácido fólico, biotina e cloridrato de betaína
Comprimidos	Problemas oculares	Vitamina C, vitamina E, vitamina A, selénio
Comprimidos	Problemas oculares	Vitaminas antioxidantes (vitamina C e E), minerais (zinco e selénico), luteína e zeaxantina
Comprimidos efervescentes	Cálcio	Ácido cítrico, ácido málico, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, ciclamato, sacarina, aroma de limão, amido de arroz
Comprimidos efervescentes	Magnésio	Ácido cítrico, ácido málico, carbonato de sódio, óxido de magnésio, carbonato de potássio, manitol, amido de arroz
Comprimidos mastigáveis	Multivitamínico	Vitamina A, vitamina D3, vitamina K1, vitamina C, vitamina PP, vitamina E, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B2, vitamina B1, ácido fólico, vitamina B7, vitamina B12
Solução	Suplemento alimentar Multivitamínico	<i>Aloe barbadensis</i> , aminoácidos, vitamina C e E e zinco
Solução em saquetas	Fortalecimento muscular Anti-oxidante Multivitamínico	Extractos de cardo mariano, abrolho e kuzu, vitaminas, minerais, aminoácidos, glucosamina.
Xarope	Fadiga intelectual Raquitismo Desnutrição Anorexia Suplemento alimentar	Extrato de trigo, cevada, milho, aveia, feijão, lentilhas, mel de abelhas
Xarope	Falta de apetite Hiperactividade Estimulante sistema imunitário	Geleia real fresca, mel, ómega 3, vitamina E, vitamina B1, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, vitamina D3, vitamina C

Dermocosmética

Os produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC) compreendem todas as substâncias ou preparações que se destinam a limpar, perfumar, proteger, manter em bom estado, corrigir os odores corporais e modificar o aspecto; podem ser aplicados nas áreas da epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios, dentes e mucosa bucal e órgãos genitais externos²². Em Portugal existem directivas que estabelecem o regime jurídico aplicável aos PCHC²². Estas normas definem as regras que devem existir na composição destes produtos, a sua qualidade, rotulagem, publicidade, comercialização, avaliação e fiscalização da produção e comercialização.

Apesar do uso generalizado de cosméticos e das directivas existentes para a sua produção, embalagem, armazenamento e comercialização, há muito pouca informação sobre a incidência de reacções adversas a PCHC²³. Um estudo espanhol onde foi avaliada uma série de testes epicutâneos realizados num período de 7 anos, identificou os cosméticos como causa de 27,3% dos casos de dermatite de contacto²⁴. Noutros estudos a frequência de testes epicutâneos positivos a fragrâncias foi de 1,1% na Dinamarca²⁵ e de 1,8% na Noruega²⁶.

São vários os alergénios que podem estar presentes nos cosméticos (Tabela 1)²³. Nestes incluem-se substâncias que funcionam como conservantes, corantes, fragrâncias, surfactantes, humectantes, emolientes, emulsionantes, filtros UV, entre outros. Os alergénios mais comuns são as fragrâncias e os conservantes.

Tabela 1 Alergénios mais frequentes nos cosméticos²³

Fragrâncias
Metilcloro-isotiazolinona e metil-isotiazolinona
Metildibromoglutaronitrilo
Formaldeído
Quartenium-15
Imidazolidinilureia
Diazolidinilureia
Bronopol
DMDM hidantoína
Parabenos
Iodopropinil butilcarbamato
Resina formaldeído
p-fenilendiamina e corantes capilares relacionados
Betaina cocamidopropil
Filtros UV
Lanolina e derivados
Glicerilglicolato
Propileno glicol
Anti-oxidantes

De seguida, são apresentados vários produtos dermocosméticos, classificados de acordo com a sua utilização, fazendo-se discriminação dos principais ingredientes presentes em cada formulação.

a. Higiene da pele saudável

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Limpeza sem água da pele sensível normal a seca	Água termal, glicerina, extracto de hamamélis, extracto de bleuet
Solução	Limpeza sem água da pele normal a mista	Água termal, extracto de mirto, extracto de amor-perfeito
Solução	Limpeza sem água de todo o tipo de pele	Água destilada de elicrísio, ésteres de glucose, derivados hidrossolúveis de silicone, ácido hialurónico, vitamina C
Gel	Limpeza com água	Micropartículas exfoliantes

b. Hidratantes para pele saudável

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Limpeza sem água de pele desidratada	Glicerina, hialuronato de sódio, água termal, óleo desmaquiante
Leite	Limpeza sem água para pele desidratada	Glicerina, hialuronato de sódio, água termal, óleo desmaquiante
Máscara	Rosto	Hialuronato de sódio, água termal
Creme	Olhos. Desidratação, papos	Hialuronato de sódio, glicerina, cafeína, água termal
Creme	Lábios	Ácido mandélico, filtros UVA e UVB, bisabolol, vitamina E, cera de carnaúba e cera de abelhas
Creme	Lábios	Aveia coloidal, cera de carnaúba, óleo de ricino, óleo de sésamo, ceramidas, trimetilglicina, retinol, vitamina E, bisabolol, ácido hialurónico, ácido salicílico, ácido láctico, pantenol, óxido de titânio, óxido de zinco
Stick	Lábios secos	Ceramidas 1, 3, e 6, óleo vegetal hidrogenado, manteiga de karité, cera de abelha, colesterol, alfa bisabolol
Stick	Lábios secos	Óleo de borragem, manteiga de karité, vitaminas C e E
Creme	Lábios secos	Vaselina, glicerina, manteiga de karité, esqualano
Creme	Mãos	Aveia coloidal, amido de milho, farinha integral de arroz, ureia, fitantriol, pantenol, vitamina E, alantoína, glicerina, ciclopentasiloxano
Creme	Mãos secas	Óleo de abacate, polímeros fluorados de teflon, glicerina, manteiga de karité, tréhalose, pidolato de cobre, gluconato de manganésio
Creme	Pés	Aveia coloidal, farinha integral de arroz, amido de milho, ureia, ácido salicílico, ácido málico, ácido cítrico, ácido láctico, alantoína, glicerina

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Gel	Todo o tipo de pele	Colagénio, mucopolissacáridos, poliglicerilmetacrilato, glicerina, vaselina, parabenos
Leite	Pele normal a mista	Água termal, ácidos gordos essenciais, ceramidas, colesterol, acetil citrullil arginina
Leite	Pele seca	Glicerina, vaselina, óleo de cártamo
Creme	Pele normal	Glicerina, ácidos gordos ómega 3 e 6, pantenol, bisabolol, filtros solares
Creme	Pele normal	Glicerina, ómega 3 e 6, pantenol, bisabolol.
Creme	Pele normal	Glicerina, ómega 3 e 6, pantenol, bisabolol, manteiga de karité
Creme	Pele normal	<i>Ginkgo biloba</i> , glucano, lactose
Creme	Pele normal	<i>Ginkgo biloba</i> , glucano, lactose, glicerina, pantenol
Creme	Pele seca	Ceramidas 1, 3 e 6, ácido linoleico, silicone hidrófilo, vaselina, manteiga de karité

c. Sensibilidade, intolerância e irritações

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Limpeza sem água	Micro-emulsão não deslipidante, <i>Cucumis sativus</i>
Solução	Limpeza sem água peles sensíveis e irritadas	Sais minerais e oligoelementos
Solução	Limpeza sem água da pele reactiva, sensível ou frágeis e com vermelhidão	Saponinas, água floral de rosas, alantoina, dimetil oxobenzo dioxasilano, agentes hidratantes, filmogénicos e isotónicos
Solução	Limpeza sem água da pele com vermelhidão ou com rosácea	Água de hamamélis, ácido hialurónico, metil sulfonil metano, ésteres de glucose, derivados hidrossolúveis de silicone
Solução	Limpeza sem água de rosto, olhos e lábios	Oligómeros de aveia, água de laranjeira e de hamamélis, agentes hidratantes
Solução	Limpeza da pele hiper-reactiva e intolerante	Água termal, glicerina, agentes de limpeza suaves
Pain	Rosto e corpo	Triglicéridos de origem natural, vitamina F
Pain	Rosto e corpo	Aveia, agentes emolientes
Pain	Pele sensível	Base lavante suave sem sabão, extracto de manteiga de illipé, glicerina
Pain	Exfoliação da pele muito seca e descamativa	Ácido salicílico, base lavante suave
Gel	Limpeza com água da pele sensível	Água termal, base lavante suave, agentes sobreengordurantes e hidratantes
Gel	Limpeza com água na vermelhidão e irritação das zonas oleosas	Piroctona olamina, climbazol, undecilenoato de sorbitano, tensoactivos muito suaves, glicerina
Gel	Limpeza com água de pele irritada e atópica	Água termal, gluconatos de cobre e de zinco
Gel	Limpeza com água da pele irritada, com vermelhidão e descamação de zonas seboreicas	Água termal, piroctona olamina
Gel	Limpeza com água de pele intolerante, mista a oleosa	EDTA e glicerina

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Gel	Limpeza sem água de olhos sensíveis ou com lentes de contacto	Hialuronato de sódio
Gel	Limpeza sem água da pele sensível, fina, reactiva e irritada	Estrutura micelar
Gel	Limpeza de pele sensível	Aveia, agentes emolientes, glicerina
Leite	Limpeza sem água da pele seca, muito seca e sensível	Água termal, glicerina, extracto de cereja
Leite	Limpeza da pele sensível e delicada com vermelhidão	Água termal, óleo de sementes de alperce, manteiga de karité, extractos vegetais de malva, rosa, calêndula, mimosa
Leite	Limpeza sem água	Água termal
Leite	Limpeza sem água da pele sensível, frágil e intolerante, rosácea	Fosfolipossilamarina
Leite	Limpeza sem água da pele sensível do rosto	Aveia, éster emoliente
Emulsão	Limpeza de rosto e olhos de pele sensível, intolerante e seca	Glicerina
Emulsão	Limpeza com água da pele sensível	<i>Ginkgo biloba</i> , glucano, bisabolol, alantoína
Emulsão	Limpeza sem água de rosto com pele sensível	Aveia, óxido de zinco, silicatos de magnésio
Emulsão	Limpeza com água da pele sensível, intolerante e reactiva, dermatites atópica, alérgica e de contacto	Ácido hialurónico, goma xantana, arginina, glicerina
Emulsão	Limpeza com água da pele sensível, intolerante e reactiva, dermatites atópica, alérgica e de contacto	Ácido hialurónico, goma xantana, arginina, glicerina
Emulsão	Limpeza sem água da pele sensível, frágil, intolerante, rosácea	Acetilglucosamina, água de hamamélis, ácido hialurónico, sacarídeos
Creme	Limpeza com água da pele sensível e delicada	Água termal, base lavante suave sem sabão, glicerina, extracto de illipé, activos hidratantes e sobreengordurantes
Creme	Limpeza com água da pele sensível, irritada, reactiva e alérgica. Rosto, olhos, lábios, pescoço, decote	Glicínia, óleo destilado de girassol, glicerina
Gel	Contorno de olhos, anti papos e olheiras	Cafeína, ácido hialurónico, xilitol, glicerina, manitol
Máscara	Eritema facial	Oligómeros de aveia, extracto aquoso de hamamélis, glicóis e óleos vegetais
Solução	Eritema facial, prurido, irritações, dermatite da fralda	Água mineral com oligoelementos
Gel	Queimaduras do 1º e 2º grau, laser	Água termal
Gel	Irritações, queimaduras, picadas de insectos	Água termal, calamina, glicocola, gluconato de cálcio
Leite	Pele sensível normal a seca	Óleo de cártamo, sésamo, côco, amêndoas doces
Leite	Pele seca e sensível	Água termal, manteiga de karité, glicerina, extracto de edelweiss
Emulsão	Pele irritada, zonas húmidas, exsudativas ou sujeitas a maceração, pregas cutâneas, nádegas, pele atópica	Água termal, gluconatos de cobre e de zinco, smectite

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Emulsão	Pele irritada, com vermelhidão e descamação de zonas seborreicas, crosta láctea	Água termal, piroctona olamina, glicerina, manteiga de karité
Emulsão	Pele intolerante, irritada e reactiva, dermatites atópica, alérgica e de contacto	Ácido hialurónico, arginina, ácido oleico
Emulsão	Pele intolerante, sensível, reactiva, rosácea	Silimarina, metil sulfonil metano, ácido hialurónico, filtro solar
Creme	Pele sensível	Água termal
Creme	Pele seca e sensível	Água termal, manteiga de karité, lecitina, biossacarídeos
Creme	Pele normal a mista	Xilitol, glicerina, manitol
Creme	Pele seca a muito seca	Xilitol, glicerina, fitoesteróis de abacate, manitol
Creme	Vermelhidão, rosácea e eritrose	Enoxolona, alantoína, calêndula, fitoesteróis de abacate, hidroxiprolina, vaselina, glicerina, pantotenato de sódio
Creme	Eritema, inflamação e hipersensibilidade	Ramnose, enoxolona, fitoesteróis de karité e calêndula, pantotenato de sódio, vaselina, vitamina E
Creme	Vermelhidão e irritação das zonas oleosas	Piroctona olamina, climbazol, undecilenato de sorbitano, enoxolona, óleo de palma
Creme	Pele irritada, contorno da boca ou do nariz, nádegas, pele atópica	Água termal, gluconatos de cobre e de zinco, óleo mineral
Creme	Pele irritada	Água termal, calamina, ácidos gordos essenciais ómega 3 e 6
Creme	Pele sensível com vermelhidão, couperose, irritada	Água termal, colesterol, extracto de ginseng, sulfato de dextrano, cera essencial de rosa
Creme	Pele hiper-reactiva e intolerante	Água termal, poliurónidos de algas
Creme	Pele irritada	<i>Ginkgo biloba</i> , glucano, bisabolol, alantoína
Creme	Pele intolerante, normal a mista	Água termal, esqualeno e glicerina
Creme	Pele intolerante e seca	Água termal, esqualeno e glicerina, manteiga de karité
Creme	Pele sensível, fina e reactiva	Vitamina B3
Creme	Pele sensível normal e mista	Biopéptido, glicerina
Creme	Pele sensível seca e muito seca	Biopéptido, glicerina, manteiga de karité, óleo de jojoba
Creme	Rosácea	Sapogeninas, glicerina e PEG-8
Creme	Pele intolerante, irritada, dermatites atópica, alérgica e de contacto	Ácido hialurónico, arginina, ácido oleico
Creme	Rosácea	Silimarina, metil sulfonil metano
Creme	Pele sensível mista de tendência oleosa	Oligómeros de aveia, vitamina E
Creme	Eritema facial	Oligómeros de aveia, extracto aquoso de hamamélis, filtros solares, vitamina E
Creme	Regenerador noite	Oligómeros de aveia, vitamina E, vitamina A, B5, e C, glicóis e óleos vegetais
Creme	Pele reactiva, sensível ou frágil e com vermelhidão. Pele normal e mista	Pentapéptidos, glucose, sorbitol, flavonóides, sítosterol, vitamina E, pigmentos verdes

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(is)
Creme	Pele reactiva, sensível ou frágil e com vermelhidão. Pele seca e muito seca	Pentapéptidos, glucose, sorbitol, flavonóides, sitosterol, vitamina E, pigmentos verdes, vaselina, glicerina, manteiga de cupuaçu
Creme	Pele sensível, irritada e alérgica	Óleo de abacate, ceramida, pentapéptido
Creme	Secura cutânea severa	Vaselina, glicerina, manteiga de karité
Creme	Pele muito seca e descamativa	Glicolato de guanidina, vaselina, glicerina
Creme	Pele sensível desidratada	Água termal, meiboserina, lipomucina
Pomada	Pele irritada	Ginkgo Biloba, glucano, bisabolol, alantoína
Pomada	Secura e irritação cutânea	Ácool batílico, ácido beta glicirretínico
Pomada	Pele muito seca e irritada dos lábios	Óleos minerais, vitaminas E e F, ceras

d. Xerose e atopia

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(is)
Pain	Rosto e corpo	Água termal, cold cream, óleo de palma
Pain	Pele seca e muito seca	Manteiga de karité
Pain	Pele seca, muito seca, de todas as origens. Pele com tendência atópica	Água termal, colesterol
Pain	Pele seca	Glicerina, base lavante doce
Gel	Limpeza com água do rosto e corpo	Água termal, cold cream
Gel	Limpeza com água	Sulfato de cobre, sulfato de zinco, pidolato de zinco, <i>Cucumis sativus</i> , glicerina
Gel	Limpeza com água	Base lavante doce, glicerina, vitamina B5
Gel	Limpeza com água	Aveia, ácidos gordos ómega 6, glicerina
Gel	Limpeza com água da pele seca	Ácido láctico, colesterol, surfactantes iónicos, aniónicos e anfotéricos.
Gel	Limpeza com água da pele muito seca e atópica	Água termal, ácidos gordos essenciais (ómega 3 e 6), esteróis vegetais, glicolol
Leite	Limpeza com água	Base lavante doce, pantenol
Creme	Limpeza sem água da pele seca e atópica	óleos emolientes, glicerina, amido de arroz, ceramidas, ácidos gordos, colesterol
Creme	Limpeza com ou sem água da pele seca e xerótica, dermite atópica, crosta láctea	Aveia coloidal, amido de milho, óleos minerais, cetiol, óleo de germen de trigo, cera de abelha, silicose, ascorbil palmitato, vitamina E, chá verde
Emulsão	Lavagem frequente das mãos	Aveia coloidal, amido de milho, proteínas de trigo, alquilpoliglicosidos de origem vegetal
Emulsão	Lavagem das mãos com dermatite irritativa, atópica, de contacto	Aveia coloidal, amido de milho, proteínas de trigo, alquilpoliglicosidos de origem vegetal
Stick	Lábios sensíveis e secos	Água termal, cold cream, vitamina E, vitamina F, sucralfato

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Stick	Lábios	Bisabolol, vitamina E, filtros UV
Stick	Lábios e sensíveis	Biolípidos, ceramidas
Stick	Lábios secos	Laurilo PCA, ceras naturais
Creme	Mãos	Alantoína, gli cerina, manteiga de karité, vitamina B5
Creme de mãos	Mãos secas e gretadas, dermatite de contacto	Água termal, cold cream, glicerina, sucralfato
Creme	Mãos secas	Água termal, manteiga de karité, glicerina
Creme	Barreira	Aveia, glicerina, silicones não oclusivos
Pomada	Lábios muito secos e gretados, queilites	Água termal, cold cream, manteiga de karité, sucralfato
Leite	Todo o tipo de pele seca e normal	Glicerina, amido de arroz, suavizante, parafina
Leite	Xerose	Vaselina, glicerina, vitamina E, EDTA
Leite	Ictiose, xerose e dermatite atópica	Aveia Coloidal, amido de milho, lípidos, esteróis vegetais, ácido linoleico e gamalinolénico, ceramidas, alantoína, ácido beta glicirretínico
Leite	Pele seca	Glicerina, manteiga de karité, vaselina, des extratos de óleos minerais, alantoína, pantenol, bisabolol
Leite	Xeroses moderadas extensas	Aveia, ómega 6, vitamina B3
Emulsão	Nutrição e conforto	Água termal, cold cream, óleo de sésamo, óleo de cártamo, óleo de coco, alantoína
Emulsão	Proteção da pele seca e deslipidada	Água termal, ácidos gordos essenciais (ómega 3 e 6), vaselina, cera de abelha, glicerina
Emulsão	Pele seca, fragilizada e descamativa, dermatite atópica	Ácido láctico, colesterol, óleo de rosa mosqueta, vitamina E
Emulsão	Pele seca e irritada do rosto	Biolípidos
Creme	Pele seca, irritada e com descamação do rosto	Biolípidos
Creme	Pele seca	Glicerina, manteiga de karité, vaselina, des extratos de óleos minerais, alantoína, pantenol, bisabolol, vitamina E
Creme	Dermatites irritativas, xeroses, disceratoses, dermite atópica, secura cutânea, dermatite seborreica	Aveia coloidal, amido de milho, bisabolol, alantoína, chá verde, glicerina, vitamina E, azeoglicina, glucose
Creme	Xerose	Água termal, cold cream, cera de abelha
Creme	Aplicação diária na secura cutânea moderada e severa	Água termal, ácidos gordos essenciais (ómega 3 e 6), esteróis vegetais, glicolol
Creme	Situações agudas	β -sitosterol, gluconato de zinco, vitamina E
Creme	Xerose	Vaselina, glicerina, vitamina E, EDTA
Creme	Pele muito seca ou sensível	Água termal, glicerina, vaselina, cera de abelha
Creme	Pele seca e muito seca. Pele com tendência atópica	Água termal, colesterol
Creme	Pele seca e normal do rosto. Dia	Glicerina, amido de arroz
Creme	Pele seca e normal. Noite	Glicerina, manteiga de karité, azeite de onagra, azeite de algodão

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Creme	Xeroses severas localizadas	Aveia, ómega 6, vitamina B3
Creme	Pele seca, fragilizada e descamativa, dermatite atópica	Ácido láctico, colesterol, óleo de rosa mosqueta, vitamina E
Creme	Pele muito seca e atópica	Extracto de alga verde, manteiga de karité, glicerina, óleo de jojoba, ceramidas, ácidos gordos essenciais, colesterol
Creme	Pele muito seca	Glicerina, manteiga de karité, óleo de jojoba, alantoína, pantenol, bisabolol, vaselina, extractos de óleos minerais, ómega 3 e 6
Creme	Reparação da pele	Vitamina PP, vaselina e glicerina
Creme	Pele seca e muito seca	Glicerina, vaselina
Creme	Mãos secas e gretadas	Vaselina, glicerina, vitaminas A, E e C, alginato de propilenoglicol
Creme	Pele muito seca e atópica	Glicerina, amido de arroz, ceramidas, ácidos gordos, colesterol
Creme	Rosto. Pele muito seca e atópica	Amido de arroz, glicerina
Pomada	Pele extremamente seca. Pele com tendência atópica, Ictiose, psoríase	Água termal, colesterol, manteiga de karité
Pomada	Aplicação diária na pele com secura cutânea intensa	Água termal, ácidos gordos essenciais (ómega 3 e 6), esteróis vegetais, glicolol
Pomada	Xeroses muito severas	Ómega 6, vitamina B3
Pomada	Pele muito seca	Glicerina, manteiga de karité, óleo de jojoba, alantoína, pantenol, bisabolol, vaselina, extractos de óleos minerais, ómega 3 e 6
Óleo	Xerose	Óleo de grão-de-franjo (ácidos gordos essenciais: ómega 3 e ómega 6), óleo de sementes de alperce
Óleo	Pele sensível seca a muito seca	Óleo de abacate, extracto de calêndula, vitamina E, vitamina A

e. Oleosidade e acne

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Pain	Pele oleosa a mista	Base lavante sem sabão, piroctona olamina, extracto de epilóbio, glicocola
Solução	Limpeza com água	Gluconato de zinco e sulfato de cobre
Solução	Limpeza sem água da pele oleosa e com imperfeições	Água micelar
Solução	Limpeza sem água da pele acneica	Capriloil glicina, gluconato de zinco, tensoactivos suaves
Solução	Limpeza com água da pele mista e oleosa	Ácido glicólico, ácido salicílico, ácido láctico, água hamamélis, alfa bisabolol
Gel	Limpeza com água	Complexo sebo-regulador, ácido salicílico, extratos de cedro, zinco, cobre, bisabolol, alantoína

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Gel	Higiene da pele oleosa e acneica	Óleo essencial de zimbro, zinco PCA, ácido undecilénico, glicerina
Gel	Limpeza com água da pele oleosa a mista	Base lavante sem sabão com pH fisiológico, água termal, piroctona olamina, extrato de epilóbio, glicocola
Gel	Limpeza com água	Água termal, <i>Curcubita pepo</i> , CTAB, gluconato de zinco
Gel	Limpeza sem água	Água termal, <i>Curcubita pepo</i> , gluconato de zinco, silícios e silicatos, ácido salicílico
Gel	Limpeza com água	Gluconato de zinco e sulfato de cobre, tensoactivos aniónicos suaves
Gel	Limpeza com água e exfoliação	Microgrânulos esféricos, ácido salicílico e glicólico, base lavante suave
Gel	Limpeza com água da pele acneica	Ácido glicólico, salicilato de zinco, <i>sabal serrulata</i> , glicerina
Gel	Limpeza com água na acne e dermatite seborreica	Aveia coloidal, ácido láctico, ácido salicílico, ureia, azeoglicina, biotina, óxido de zinco, acetato de vitamina E, astaxantina, fitossomas de ácido glicirretínico, ácido orótico, camomila, xilitol, hidrolisado de proteínas de soja, alantoína, pantenol
Mousse	Higiene da pele oleosa e acneica	Óleo essencial de zimbro, zinco PCA, ácido undecilénico, glicerina
Mousse	Limpeza com água	Tensoactivos suaves, climbazole, glicerina, lamesoft, dimetil oxobenxo dioxasilano, ácido salicílico
Mousse	Limpeza com água da pele oleosa com imperfeições e fragilizada	Zinco PCA
Emulsão	Higiene da pele oleosa e acneica	Ácido pinúvico (beta-hidroxi-ácido), tridosan, tensoactivos anfotéricos
Emulsão	Limpeza sem água da pele oleosa a mista	Água termal, extracto de epilóbio, glicocola, tensoactivos suaves não iónicos
Emulsão	Limpeza com água da pele oleosa com tendência acneica, dermatite seborreica, crosta láctea	Aveia coloidal, farinha integral de arroz, ácido salicílico, azeoglicina, óleo Europaea, beta-glucano
Creme	Limpeza com água da pele oleosa e com poros obstruídos	Glicerina e EDTA
Creme	Limpeza com água	Tensoactivos suaves, agentes supergordos, dimetil oxobenxo dioxasilano, capriloil glicina, Zn PCA
Creme	Limpeza com água	Água termal, triglicéridos de côco e cártamo, manteiga de karité, óleo de jojoba, gluconato de zinco, glicerina
Solução	Tratamento rápido das borbulhas	Trietilcitrato, etil linoleato, ácido salicílico, ácido octadecenedióico
Máscara	Exfoliação. Pele oleosa a mista	Água termal, caulino, éster de ácido málico, glicerina
Máscara	Pele acneica	Ácido glicólico, salicilato de zinco, argila, esferas de polietileno, glicerina
Máscara	Desincrustação	Água termal, AHA-BHA, <i>Curcubita pepo</i> , vitamina B6, gluconato de zinco, α -bisobolol, caolino, partículas exfoliantes
Lápis	Diminuição das borbulhas e os pontos negros	Ácido salicílico, <i>Curcubita pepo</i> , vitamina B6, gluconato de zinco

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Gel	Eliminação rápida das imperfeições	Complexo sebo-regulador; ácido salicílico, extratos de cedro, zinco, cobre, bisabolol, alantoína
Gel	Aplicação local	Ácido glicólico, ácido salicílico, álcool
Emulsão	Exfoliação	Complexo sebo-regulador; ácido salicílico, extratos de cedro, zinco, cobre, bisabolol, alantoína
Creme	Exfoliação forte	Ácido glicólico, ácido láctico
Creme	Exfoliante da pele oleosa e com acne leve/moderado	Ácido salicílico, glicerina, micropartículas
Creme	Exfoliação da pele oleosa com imperfeições	Microesferas de jojoba e de diatomáceas, dimetil oxobenxó dioxasilano, capriloil glicina
Gel	Pele oleosa e acneica, hiperqueratoses	Ácido glicólico, bisabolol, propilenoglicol
Emulsão	Hidratação	Água termal, retinaldeído, ácido glicólico
Emulsão	Pele oleosa a mista	Água termal, fitoesfingosina, agente matificante
Emulsão	Hidratação	Complexo sebo-regulador; ácido salicílico, extratos de cedro, zinco, cobre, bisabolol, alantoína
Emulsão	Matificação	Dimetil oxobenxó dioxasilano, ésteres do ácido málico (AHA), Zn PCA e vitaminas B6, amido de arroz, nylon 6, piroctocide
Emulsão	Matificação	Dimetil oxobenxó dioxasilano, ésteres do ácido málico (AHA), Zn PCA e vitaminas B6, amido de arroz, nylon 6, piroctocide, pigmentos reflectores da luz
Creme	Pele com lesões acneicas inflamatórias	Gluconato de zinco, sophorolípidos, laminária, ramnose
Creme	Pele com lesões acneicas retencionais	AHA, gluconato de zinco, glicerina e xilitol
Creme	Matificação	Pós captadores do sebo cutâneo, vitamina B6, gluconato de zinco, ésteres de AHA
Creme	Pele sujeita a tratamentos farmacológicos	Glicerina, xilitol, vaselina, enoxolona, alantoína, ceramidas
Creme	Pele acneica	Água termal, <i>Curcubita pepo</i> , vitamina B6, AHA-BHA, gluconato de zinco
Creme	Pele acneica	AHA, piroctona olamina, fitoesfingosina
Creme	Pele oleosa com imperfeições	Nicotinamida, piroctona olamina, água termal
Creme	Pele oleosa irritada e ressequida	Água termal, colesterol
Creme	Pele com tendência oleosa, luzíδια	Vitamina CG e zinco, vitamina E
Creme	Pele oleosa e acneica com brilho	Undecilenoil glicina, palmitato de retinilo, ácido salicílico, glicirizato de amónio
Creme	Pele acneica	Extracto de <i>Mimosa tenuiflora</i>
Creme	Pele acneica	Ficosacárido AIP, glicerina, manteiga de karité, ceramidas, óleo de jojoba
Creme	Pele oleosa e fragilizada com imperfeições	Ésteres de ácido málico e ácido salicílico, dimetil oxobenxó dioxasilano, vitamina C, vitamina E, pós matizantes
Creme	Pele acneica	Mirtacina, ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, salicilato de zinco, extracto de sabal, alfa bisabolol

f. Anti-envelhecimento

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Limpeza sem água da pele normal / seca	Óleo de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , acetato de vitamina E
Solução	Limpeza sem água	Extracto de folha de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , ácido cítrico, ácido salicílico, extracto de calêndula, alantoína
Solução	Limpeza se água da pele oleosa	Extracto de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , resveratrol, ácido láctico, ácido glicólico, ácido salicílico, niacinamida, ácido ferúlico, azeoglicina, arginina
Leite	Limpeza sem água	Óleos de limpeza, AHA, glicerina, proteínas de soja
Sérum	Rugas profundas, relaxamento cutâneo	Água termal, retinaldeído, ácido hialurónico
Sérum	Lifting imediato	Extrato natural de <i>Ononis spinosa</i> , THPE (tetrahidroxipropil etilenediamina), polímeros de trigo
Sérum	Anti-rugas	Ácido hialurónico, retinol, biopéptido, ácidos aminados, escalano
Sérum	Lifting	Glicerina, proteínas de soja, retinol, vitamine E, ácido ascórbico, THPE, bisabolol, camomila
Sérum	Rugas finas e profundas	Ácido hialurónico, acetilglucosamina, ácido glucorónico, fucose
Sérum	Rugas e linhas de expressão. Contorno dos olhos, lábio superior, pregas nasolabiais	Acetil-hexapéptido-3, extracto de soja, extracto de <i>Vitis vinifera</i>
Sérum	Rugas da face e região cervical	Vitamina C, propilenoglicol, água desionizada
Sérum	Contorno de olhos e lábios	Ácido hialurónico, acetilglucosamina, ácido glucorónico e fucose
Sérum	Lábios, rugas finas	Ácido hialurónico, acetilglucosamina, ácido glucorónico e fucose
Gel	Olhos, lábios	Ácido hialurónico, retinol, DMC
Gel	Dia, noite	Ácido hialurónico, retinol, biopéptido, DMC
Gel	Efeito tensor anti-rugas e anti papos	Extrato natural de <i>Ononis spinosa</i> , THPE, ruscogenina, polímeros de trigo
Emulsão	Pele madura	Água termal, ácido hialurónico, pré-tocoferil, glicolól
Emulsão	Rugas instaladas. Tez baça. Brilho. Pele mista	Água termal, retinol, AHA, ácido hialurónico, procianidóis de chá verde
Emulsão	Envelhecimento	Água termal, retinaldeído, pré-tocoferil
Emulsão	Contorno de olhos	Extracto de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , ácido cítrico, alfa-glucosil-espíridina, espíridina metil-calcone, cafeína, acetil-hexapéptido, dipéptido, palmitol-tetrapéptido, ácido hialurónico, água destilada de <i>Eufasia officinalis</i> , ácido 18-β-glicirretínico
Emulsão	Todo o tipo de pele	Óleo de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , ácido láctico, ácido salicílico, ceramidas 2 e 3, alantoína, manteiga de karité, insaponificável de abacate, extracto de <i>Laminaria digitata</i> , extracto de <i>Solanum lycopersicum</i>

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Creme	Olhos	Glicerina, manteiga de karité, proteínas de soja, <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> , retinol, vitamina E, pantenol
Creme	Dia e noite	Glicerina, manteiga de karité, proteínas de soja, retinol, vitamina E, ácido ascórbico, bisabolol
Creme	Efeito nutritivo. Dia	Extrato natural de <i>Ononis spinosa</i> , THPE, vitamina E, manteiga de karité, filtros solares
Creme	Efeito lifting e anti-rugas	Extrato natural de <i>Ononis spinosa</i> , THPE, proteínas de soja
Creme	Efeito lifting e regenerador. Noite	Extrato natural de <i>Ononis spinosa</i> , THPE, cobre, zinco, magnésio, glicerina, manteiga de karité
Creme	Lifting e hidratante de dia	Extrato natural de <i>Ononis spinosa</i> , THPE
Creme	Rugas e rímulas do contomo dos olhos, papos, olheiras	Água termal, éster de retinol, sulfato de dextrano, pigmento soft focus, procianidóis de chá verde
Creme	Corpo. Flacidez e secura cutânea	Água termal, éster de retinol, ácidos de frutos e de flores (hibisco), alpha-lupalina, partículas de nacre
Creme	Secura, perda de firmeza, falta de luminosidade. Pele normal a seca	Água termal, trifólio vermelho, sófora japónica, yam selvagem, extracto de malte
Creme	Secura, perda de firmeza, falta de luminosidade	Água termal, trifólio vermelho, sófora japónica, yam selvagem, extracto de malte, fitoesteróis, manteiga de karité
Creme	Primeiras rugas	Vitamina A, C e E
Creme	Primeiras rugas. Rugas de expressão. Falta de luminosidade e de tonicidade. Todo o tipo de pele	Tripéptido, ácido hialurónico, nicotinamida, água termal
Creme	Rugas e rímulas da zona do contorno dos olhos, papos, olheiras	Tripéptido, ácido hialurónico, sulfato de dextrano, reflectores ópticos, água termal
Creme	Rugas instaladas. Tez baça. Pele normal a seca	Água termal, retinol, AHA, ácido hialurónico, procianidóis de chá verde, activos hidratantes
Creme	Olhos. Envelhecimento	Água termal, retinaldeído, pré-tocoferil
Creme	Rugas profundas, relaxamento cutâneo	Água termal, retinaldeído, ácido hialurónico
Creme	Olhos. Rugas profundas, relaxamento cutâneo	Água termal, retinaldeído, ácido hialurónico
Creme	Envelhecimento	Água termal, retinaldeído, pré-tocoferil
Creme	Olhos	Ácido hialurónico, retinol, biopéptido
Creme	Noite	Ácido hialurónico, retinol, biopéptido
Creme	Dia. Peles secas	Ácido hialurónico, retinol, biopéptido, DMC (dihidroxi metil crómio), manteiga de karité, alantoína
Creme	Dia	Ácido hialurónico, retinol, biopéptido, DMC
Creme	Pele desidratada e seca	Óleo de semente de uva, extracto de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , resveratrol, ácido láctico, ácido glicólico, ácido salicílico, glutatião reduzido, ceramidas 2 e 3, tocotrienóis, inositol, trealósido, trimetilglicina, xilitol

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Creme	Pele normal/seca	Extracto de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , ácido láctico, ácido glicólico, ácido hialurónico, acetato de tocoferol, acetil-hexapéptido, alantoína, extracto de aveia sativa, extracto de <i>Zea Mai</i> , extracto de semente de <i>Lupinus albus</i> , extracto de <i>Palmaria palmata</i>
Creme	Todo o tipo de pele	Extracto de Semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , ácido láctico, ácido glicólico, ácido hialurónico, acetil-hexapéptido, alantoína, extracto de aveia sativa, acetato de tocoferol, extracto de <i>Zea Mais</i> , extracto de semente de <i>Lupinus albus</i> , extracto de <i>Palmaria palmata</i>
Creme	Colo e pescoço	Óleo de semente de uva, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , ácido láctico, ácido hialurónico, tocotrienóis, tocoferóis, acetil-tetrapéptido, manteiga de karité, insaponificável de abacate
Creme	Todo o tipo de pele	Ácido lipóico, ácido ascórbico, ácido octadecenodióico, filtro solar UVA
Creme	Contorno dos olhos e dos lábios, descongestionante anti-papos e anti-olheiras	Retinol, vitamina, acetilglucosamina, ácido glucorónico, ácido hialurónico
Creme	Pele seca e fina	Retinol, vitamina E, acetilglucosamina, ácido glucorónico, ácido hialurónico
Creme	Pele desidratada, manchas solares, hiperqueratoses	Ácido glicólico, lipossomas de azuleno, bisabolol, vitaminas A e E
Creme	Rugas instaladas	Extracto de soja, extracto de <i>Vitis vinifera</i> , filtro solar
Creme	Todo o tipo de pele	Ácido lipóico, ácido ascórbico, ácido octadecenodióico, filtro solar UVA
Creme	Desidratação, envelhecimento e hiperqueratoses	Ácido glicólico, extracto de aveia, lipossomas de azuleno, bisabolol, vitaminas A e E
Creme	Pele Oleosa e acneica	Factor natural de hidratação (NMF), sorbitol, bisabolol, alantoína, emulsão água/silicone
Creme	Pele oleosa	Microsomas de retinol e de ácido ascórbico, NMF, bisabolol, emulsão água /silicone
Creme	Contorno de olhos, manchas e pequenas rugas	Micro-emulsão de vitamina C-E-A, tetrapéptidos, cafeína, pigmentos azuis, bisabolol, filtro solar UVA e UVB

g. Hiperpigmentação

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Gel	Limpeza com água	Vitamina C, água termal, extracto de canela, tensoactivos suaves
Sérum	Peles maduras	Água termal, vitamina C, AT Péptido, vitamina E
Sérum	Melasma, cloasma, lentigo senil	Ácido tióctico, etil linoleato, ácido octadecenedióico, ácido salicílico.
Creme	Hiperpigmentação do rosto, decote ou mãos	Água termal, AHA, BHA, nicotinamida, vitamina C, dióxido de titânio
Creme	Hiperpigmentações inflamatórias, lentigos, rosto, decote, mãos	Água termal, emulsão O/A, filtros UVA UVB com tinosorb M, nicotinamida, vitamina C, dióxido de titânio
Creme	Dia	Água termal, vitamina C, ácido hialurónico, extracto de hera, complexo filtrante com tinosorb M
Creme	Melasma, cloasma, lentigo senil	Ácido tióctico, etil-linoleato, ácido láctico, ácido octadecenedióico, SPF 10
Creme	Melasma, lentigos senis ou actínicos	Ésteres de AHA, cicloceramida, vitamina C e E

h. Cicatrização

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Lesões superficiais	Água termal, alginato de sódio, D-pantenol, extracto de consolda
Solução	Lesões superficiais	Óleo de aveia, vitamina A e E, vitamina B5, glicerina
Creme	Pós intervenções dermatológicas, irritações da pele	Resveratrol, centelha asiática, ácido hialurónico, cobre, zinco
Solução		
Creme	Queimaduras, dermatite perioral, dermatite da fralda, eczema, boqueira, radiodermatite, suturas, fissuras	Água termal, sucralfato, sulfato de cobre, sulfato de zinco, óxido de zinco
Solução	Varicela, impetigo, intertrigo, flictenos, dermatite exsudativa da zona da fralda	
Creme	Lesões superficiais	Aveia, hialuronato de sódio, vitamina A e E, álcool batílico

i. Hiperqueratoses

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Pele muito xerótica	Lactato de amónio, perhidroesqualeno, bisabolol, vitamina E, parabenos
Solução	Hiperqueratoses, placas de psoríase	Ureia, ácido salicílico, glicoceras, mentol, parabenos, solução hidroalcoólica
Gel	Espessamentos cutâneos localizados: calosidades plantares, cotovelos, couro cabeludo, queratoses folicular, crosta láctea	Água termal, ureia, glicocola, sulfato de dextrano

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Leite	Xerose cutânea intensa com descamação e/ou rugosidades	Água termal, ureia, ácido láctico, pidolato de sódio, agentes reestruturantes
Creme	Psoríase, queratodermias palmoplantares, calosidades, queratose folicular; pele muito seca e descamativa	Água termal, ureia, ácido salicílico, ácido láctico
Creme	Hiperqueratose, psoríase, xerose	Ureia, ácido salicílico, glicocerasatos, álcool cetílico, parabenos, emulsão oleo/água, solução hidroalcoólica
Creme	Pele irritada e descamativa	Ácido salicílico, óleo essencial de cade, óleo essencial cedro, vaselina, base filmogénea
Creme	Dermatite seborreica do rosto	Keluamida, crotamiton, glicolato de guanidina, piroctona olamina, sabal

j. Capilares

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Solução	Cabelo espigado	<i>Aloé barbadensis</i> , <i>Caléndula officinalis</i> , proteínas de trigo, pantenol
Solução	Caspa	China vermelha, urtiga, extracto de <i>Achillea</i> , piroctona olamina, carboxi-metil-cisteína, pantenol
Solução	Caspa	Keluamida, sulfato de zinco, excipiente hidroalcoólico
Solução	Cabelo seco e frágil	Pantenol, magnésio, zinco, PCA Sódio, manganês, extracto de <i>Equisetum arvense</i>
Solução	Cabelo submetido a agressões externas	Manteiga de ilipé, filtro solar
Solução	Queda de cabelo	Sílicio orgânico, ácido hialurónico, extracto de liliácea, proteínas de soja, vitamina B6
Solução	Queda de cabelo	Ceoruscina, diguanósido tetrafosfato, nicotinato de tocoferol, vitamina B8
Solução	Queda de cabelo crónica	Extracto de sabal, nicotinato de tocoferol, ácido beta glicirretínico, neoruscina, diguanósido tetrafosfato, piroctona olamina
Emulsão	Reparação e desembaraçador	Manteiga de ilipé
Emulsão	Descamação em placas secas, psoríase	Ácido salicílico, hidrolato de cade, forskoline e zantaleno
Espuma	Dermatite seborreica	Ciclopiroxolamina, pitirionato de zinco, keluamida
Espuma	Queda de cabelo	Quitosano, metionina, vitamina B5
Máscara	Cabelo espigado	Proteínas de milho, óleo de semente de linho, vitamina B5, derivados de silicose
Máscara	Pitiríase, tinhas, dermatite seborreica do couro cabeludo, rosto e tronco	Climbazole, ácido salicílico, alfa-hidroxi-ácidos, glicina, óleo essencial de cedro
Máscara	Cabelo seco e frágil	Hidrolizado de proteínas de milho, pantenol, óleo de girassol
Máscara	Cabelo seco e estragado	Manteiga de ilipé, fosfolípidos, esqualano, ceras
Sérum	Cabelo muito seco e desnutrido	Manteiga de ilipé

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Gel	Peladas	Nicotinato de metilo, essências de verbena, niauli, cedro, terebentina, álcool a 70°
Champô espuma	Todo o tipo de cabelo	Aveia, ácidos gordos essenciais ómega 6
Champô	Cabelo agredido	Creatina, mentol, vitamina E, pantenol
Champô	Couro cabeludo normal	Vitamina B5, lactamida MEA, tensioactivos suaves
Champô fluido	Couro cabeludo sensível	Hidrolizado proteico, glicéridos de ácidos gordos
Champô creme	Descamação severa e recidivante, dermatite seborreica	Piritionato de zinco, piroctona olamina, undecilinato de sorbitano, zinco, vitamina B6, extracto de laminária, ictiol, ácido salicílico, óleo essencial de cade, zantleno
Champô	Caspa oleosa	<i>Copaifera officinalis</i> , <i>Carapa guaianensis</i> , <i>Euterpe oleracea</i> , azeoglicina, piroctona olamina, vitamina B5, inositol
Champô	Cabelo oleoso, couro cabeludo irritado, prurido	D-gluconato de dlorohexidina, óleo essencial de cedro, polisiloxano, hidrolizado de proteínas, alantoína, vitamina B, alfa-hidroxiácidos de toranja, alquilpoliglucose e proteol OAT
Champô	Descamação furfurácea, couro cabeludo irritado, prurido	<i>Copaifera officinalis</i> , <i>Bertholletia excelsa</i> , extracto de azeitona, alantoína, piroctona olamina
Champô	Cabelo seco e frágil	Óleo de côco, óleo de jojoba, óleo de azeitona, óleo de abacate, vitamina E, ácido ferrúlico, bisabolol, ácido rosmarínico, curcumina
Champô	Cabelo frágil	Silício orgânico, extractos de ácidos de frutos, aveia
Champô	Cabelo espigado	Óleo de <i>Limnanthes alba</i> , inositol, ácido fíctico
Champô	Cabelo espigado	Lipoproteínas de aveia, lipoproteínas de seda, alfa-hidroxi-ácidos de toranja, laurilpoliglucose, laurilsulfato
Champô	Cabelo agredido	Creatina, mentol, vitamina E, pantenol, tensioactivos suaves
Champô	Hipersensibilidade aos constituintes vulgarmente utilizados nos champôs	Aveia coloidal, proteínas de trigo, farinha integral de arroz
Champô	Dermatite seborreica, crosta láctea	Aveia coloidal, proteínas de trigo, farinha integral de arroz, ácido salicílico, azeoglicina
Champô	Dermatite seborreica, caspa	Piritionato de zinco, piroctona olamina, ácido salicílico, ácido glicólico, laurilpoliglucose, laurilsulfato
Champô	Todo o tipo de cabelo	Tensioactivos derivados da glicose etoxilada, derivado polietoxilado do álcool láurico, óleo de côco alquilpolietoxilado

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Champô	Estados descamativos, dermatite seborreica, alopecia seborreica, pitiríase, eczema seborreico	Piritionato de zinco, enxofre, extracto de <i>Salix alba</i>
Champô	Descamação intensa, psoríase do couro cabeludo e corpo	Ácido salicílico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido málico, óleos essenciais de cade e de cedro, laurilpoliglucose, óleo essencial de tiarée
Champô	Cabelo fino	Lipoaminoácidos de colagénio, goma de guar, alfa-hidroxiácidos, vitaminas A,E,F e H, laurilpoliglucose, laurilsulfato
Champô	Estados peliculares	Climbazol, ictiol sódico, óleo essencial de cade
Champô	Cabelo fragilizado	Quitina, colagéneo, glicocola, agente condicionador
Champô	Caspa seca	Dissulfureto de selénio, ictiol
Champô	Caspa oleosa	Ictiol, crotamiton, ácido salicílico
Champô	Dermatite seborreica	
Champô	Descamação em placas, psoríase	Ictiol, crotamiton, ácido salicílico, ácido glicólico
Champô	Seborreia severa	Extracto de <i>Sabal serrulata</i> .
Champô	Cabelo oleoso	Extracto de <i>Sabal serrulata</i> , caolino, tensoactivos suaves
Champô	Cabelo seco	Manteiga de ilipé
Champô	Couro cabeludo sensível	Gluconato de zinco, glicolol, vitamina B5, base lavante suave
Champô	Queda de cabelo	Nicotinato de tocoferol, diguanósido tetrafosfato, vitamina B5, B8, B6

k. Anti-estrias

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Creme	Estrias já formadas, prevenção do aparecimento	Aveia coloidal, farinha integral de arroz, amido de milho, proteínas de <i>Lupinus spp</i> , <i>Ginkgo-biloba</i> , óleo de borragem, questamide H, betaína, pantenol, alantoína, fitantriol, xilitol
Creme	Estrias já formadas, prevenção do aparecimento	Silanol, extracto de algas e heras, parafina líquida, álcool cetearílico

l. Anti celulíticos

Forma de apresentação	Indicação	Ingrediente(s) principal(ais)
Creme	Uniformização da superfície cutânea	Retinol, forskolina, cafeína, carnitina, THPE
Creme	Uniformização da superfície cutânea	Diosmina, acetilglucosamina, ácido gluconónico, escina

Alimentos

A alergia alimentar é o resultado de uma reacção imunológica desencadeada pela ingestão de um alimento. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos²⁷. Os sintomas são variados, mas a pele é dos órgãos habitualmente mais atingidos nas situações de reacções alérgicas a alimentos, podendo manifestar-se por urticária, angioedema, dermatite atópica, vasculite, entre outros²⁸. A sensibilização a alergénios alimentares pode ocorrer através da mucosa respiratória ou gastro-intestinal, epiderme com função de barreira comprometida ou transferência directa do alergénio através da placenta²⁹.

Devido à gravidade que as reacções alérgicas a alimentos podem condicionar¹, têm sido estabelecidas regras para a produção, preparação e etiquetagem de alimentos (Decreto-Lei nº 560/99). Os indivíduos alérgicos, mesmo com uma evicção cuidadosa, podem estar expostos a alergénios presentes em alimentos insuspeitos. São vários os mecanismos que podem levar à presença destes alergénios ocultos (Tabela 2)³⁰.

Tabela 2 Fontes potenciais de alergénios ocultos em alimentos³⁰.

Contacto cruzado	Utensílios da cozinha
	Equipamento de produção de alimentos
	Manuseamento de alimentos
Troca de ingredientes	
Reactividade cruzada	
Alimentos alergizantes de declaração não obrigatória	
Não declaração de alimentos alergizantes	
Lacunas na regulamentação de etiquetagem	
Contaminação de alimentos com alergénios que não alimentos	
Aditivos	
Conservantes	
Substâncias antigénicas	

Devem ser implementados alguns cuidados nestes doentes, nomeadamente uma leitura cuidadosa dos ingredientes presentes nos rótulos dos produtos alimentares, sendo de evitar aqueles que contenham ou possam conter (mesmo que vestígios) ingredientes relacionados com o alimento ao qual é alérgico.

De seguida, para cada grupo de alimentos, são descritos nomes de ingredientes que podem estar presentes nos rótulos de produtos alimentares, bem como alguns alimentos que devem ser evitados nesses doentes.

a. Ovo

O ovo é das causa mais frequentes de alergia alimentar nas crianças. Contudo, ao longo do tempo a maioria das crianças adquirem tolerância a este alimento³¹. A identificação deste alergénio nos alimentos é essencial para uma evolução favorável destes doentes, pois, apesar de existirem resultados favoráveis com ensaios de indução de tolerância oral ao ovo, a dieta de evicção continua a ser o tratamento central desta alergia, Tabela3³¹.

Tabela 3 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de ovo.

Albumina de ovo	Livetina	Ovotransferrina
Albuminato de silício	Maionese	Ovovetelia
Clara de ovo	Ovalbumina	Ovovetelina
Coagulante	Ovo inteiro	Pó de ovo
Doce suspiro	Ovo seco	Pó de suspiro (doce)
Emulsificante	Ovoglobulina	Resinas de ovo
Gema de ovo	Ovomucina	Simplesse
Globulina	Ovomucoide	Substituto de ovo
Lecitina (E322)	Ovos	Surimi
Lisozima	Ovos sólidos	Vitelina

b. Leite

Tal como o ovo, o leite também é das causas mais frequentes de alergia alimentar nas crianças, Tabela 4³². A maioria destes doentes adquire tolerância ao longo dos anos, sendo necessários cuidados especiais na identificação de alergénios ocultos que possam estar presentes nos alimentos ingeridos³².

Tabela 4 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de leite de vaca ou proteínas do leite de vaca.

Aromatizante artificial de manteiga	Fosfato de lactoalbumina	Manteiga sólida
Aromatizante de caramelo	Gordura de manteiga	Margarina
Aromatizantes naturais	Hidrolisado de caseína	Natas
Bombons caramelizados	logurte	Óleo de manteiga
Caseína	Lactoalbumina	Proteínas do leite de vaca
Caseinato de amónia	Lactoglobulina	Proteínas do soro de leite
Caseinato de cálcio	Lactose	Queijo

Caseinato de magnésio	Lactulose	Requeijão
Caseinato de potássio	Leite condensado	Salsicha
Caseinato de sódio	Leite de cabra	Sólidos
Chocolate	Leite de ovelha	Sólidos de leite
Coalhada	Leite desnatado	Sólidos de natas
Coalho de caseína	Leite em pó	Soro
Corante de caramelo (E150)	Leite evaporado	Soro de leite
Creme	Leite pasteurizado	Soro de leite desmineralizado
Creme de leite de ovos	Manteiga de leite	Soro de leite sem lactose
Derivados do leite		

c. Amendoim

O consumo de amendoins tem aumentado nos últimos anos, facto associado ao incremento da alergia a este alimento, Tabela 5³³. Apesar de cerca de 20% dos doentes poderem adquirir tolerância a este alimento, o prognóstico desta alergia não é favorável para a maioria destes doentes³⁴. Pode estar presente sob várias formas, tais como fruto seco, óleo, manteiga, gelados, bolachas, snacks, pastéis, entre outros.

Tabela 5 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de amendoim.

Alcagoita	Fortificante
Amendo mepinda (Angola)	Intensificador de sabor
Amendoim revestido em essência de amêndoa (mandelona)	Jiguda (Angola)
Amendubi (Brasil)	Jinguda (Angola)
Aráquide (Brasil)	Mancarra (Guiné-Bissau e Cabo-Verde)
Aromatizantes	Mandubi (Brasil)
Caranga (Brasil)	Manobi (Brasil)
Carango (Moçambique)	Mistura de frutos secos
Chocolate com amendoim	Nozes artificiais
Emulsificante (pouco comum)	Óleo de amendoim
Ervilhana	Salgadinhos
Espumante em bebidas não-alcoólicas	

d. Frutos secos

Tal como o amendoim, a alergia aos frutos secos pode manifestar-se com reacções graves, Tabela 6³⁵. O prognóstico desta alergia também é desfavorável, pois a maioria dos doentes permanece alérgicos ao longo dos anos³⁶. Podem estar presentes em diversos alimentos de uso diário, entre eles frutos secos, óleos, manteiga, molhos, cremes, gelados, doces, preparados de cereais, hambúrgueres, pasteis, pastas, entre outros. De referir que muitos produtos de cosmética, medicinais e de medicina complementar ou alternativa podem possuir frutos secos como ingredientes.

Tabela 6 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de frutos secos.

Amêndoas	Gianduja	Nozes nan-gai
Bolota	Maçapão	Nozes pignoli
Caju	Mandelonas	Nozes pignolia
Caponata	Manteiga de avelã	Nozes pignon
Castanha	Manteiga de nozes	Óleo de macadâmia
Castanha da Índia	Marzipã	Óleo de noz
Castanha do Brasil	Nogueira-pecã	Pasta de amêndoa
Coco	Nougat	Pasta de noz
Extracto natural de avelã	Noz	Pesto
Extracto natural de noz	Noz da noqueira	Pinhão manso
Farinha de avelã	Noz macadâmia	Pinhões
Farinha de noz	Noz pecã	Pistáchio
Fruto da faia	Nozes de noqueira	Pralinés
Frutos secos artificiais	Nozes mashuga	

e. Soja

A soja é uma leguminosa que adquire particular importância como alternativa em doentes com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV). Contudo, podem existir doentes com alergia a este alimento, sendo habitualmente transitória, Tabela 7³⁷. O consumo de soja tem vindo a aumentar nos últimos anos, podendo estar presente em óleos alimentares de origem vegetal, molhos, tofu, leite de soja, iogurtes de soja, sumos de soja, comida chinesa e japonesa, entre vários outros alimentos³⁷.

Tabela 7 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de soja.

Albumina de soja	Goma de guar (E412)	Proteína de soja isolada
Alfarroba	Goma vegetal	Proteína extensora

Amido	Granulado de soja	Proteína texturizada de soja (TVP)
Amido vegetal	Grãos de soja	Proteína vegetal hidrolisada
Caldo de legumes	Lecitina de soja (E322)	Proteínas de soja hidrolisadas (HVP)
Concentrado de proteínas de soja	Leite de soja	Rebentos de soja
Edamame	Miso	Requeijão de soja
Emulsificante	Molho de soja	Shōyu
Espessantes	Natto	Soja
Estabilizador	Óleo de soja	Tamari
Farinha de soja	Óleo vegetal hidrolisado	Tempeh
Fibra de soja	Pantenol de soja	Tofu
Glutamato monossódico (MSG)	Proteína de soja	Vegetais hidrolisados
Goma arábica (E414)		

f. Trigo

O trigo é responsável pela maioria das alergias alimentares a cereais, estando profusamente distribuído na nossa dieta, Tabela 8³⁸. Pode ser encontrado em diversos alimentos, tais como produtos de padaria e pastelaria, massas e esparguetes, rissóis, croquete, e outros produtos panados, empadas, molhos diversos, sopas instantâneas, flocos de cereais, enchidos, salsichas, patés, chocolates, *whisky* ou cerveja.

Tabela 8 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de trigo.

Amido gelatinizado	Kamut
Amido modificado	Maisena
Amido vegetal	Matzoh
Bulgur	Migalhas de pão
Cuscuz	Peroxidases
Farelo	Proteína de massa
Farelo de moleiros	Proteína vegetal hidrolisada (HVP)
Farinha	Seitan
Gliadina	Sêmola
Glúten	Trigo (farelo, germen de farinha, glúten, malte, amido)
Goma vegetal	Trigo duro
Inibidores da serina protease	Trigo vermelho
Inibidores da α -amilase e tripsina	

g. Milho

O milho é outro cereal também bastante frequente na dieta. Apesar de menos descrita, a sua alergia alimentar é reconhecida, Tabela 9³⁹. Algumas fontes deste cereal são facilmente identificáveis e incluem produtos de padaria e pastelaria. Contudo pode estar presente noutros alimentos menos reconhecidos, nos quais se incluem alimentos panados, óleo de milho, leite achocolatado, bebidas gaseificadas e/ou alcoólicas, café instantâneo, manteiga de amendoim, sopas instantâneas ou comida chinesa.

Tabela 9 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de milho.

Amido gelatinizado	Goma vegetal
Amido modificado	Inibidores da α -amilase e tripsina
Amido vegetal	LTP's
Farelo	Maizena
Farelo de moleiros	Migalhas de pão
Farinha	Proteína vegetal hidrolisada (HVP)
Glúten	

h. Sésamo

O sésamo é uma semente oleosa, sendo um alérgénio emergente no mundo ocidental, Tabela 10⁴⁰. A sua tolerância apenas é adquirida por uma minoria dos doentes alérgicos⁴⁰. Pode estar presente numa série de alimentos, como hambúrgueres, molhos e massas orientais, bolachas, cones de gelados, comida vegetariana, entre outros.

Tabela 10 Nomes que podem surgir nos rótulos de produtos alimentares, indicando a presença de sésamo.

Gergelim (brasileiro)	Sesamol
Óleo de sementes de sésamo	Sesamolina
Óleo de sésamo	<i>Sesamum indicum</i>
Óleo vegetal	Sim sim
Semente de sésamo	Tahine
Sésamo	Til

i. Aditivos alimentares

Outras fontes de alergénios alimentares, que podem estar presentes de uma forma oculta, são os aditivos alimentares, tais como conservantes, corantes e aromatizantes, Tabela 11. A hipersensibilidade a aditivos alimentares é pouco comum, apesar de existirem alguns casos descritos⁴¹. A identificação destes ingredientes nos rótulos é obrigatória (Decreto-Lei 560/99), contudo nem sempre são cumpridas estas directivas.

Tabela 11 Listagem de alguns aditivos alimentares que podem ser responsáveis por reacções de hipersensibilidade.

Conservantes	
Benzoatos (E 210 a 219)	Nitratos (E 240 a 259)
Citratos (E 330 a 333)	Parabenos (E 214, 216 e 218)
Dióxido sulfúrico (E 220)	Sulfitos (E 220 a 229)
Espessantes	
Goma arábica (E 414)	Outras gomas vegetais (E 410 a 419, excepto 415 e 418)
Anti-oxidantes	
Hidroxianisol butilado (BHA – E 320)	Hidroxitolueno butilado (BHT – E 321)
Intensificadores de sabor e adoçantes	
Glutamato monossódico (E 621)	Aspartamo (E 951)
Corantes	
Tartrazina (E 102)	Amarelo "pôr-do-sol" (E 110)
Ácido carmínico (E 120)	Eritrosina (E 127)
Caramelo (E 150)	Carotenos (E 160a)
Annatto (E 160b)	Açafrão (E 164)
Taninos (E 181)	

j. Outros alimentos

A carne de mamíferos e de aves, os peixes, o marisco e os frutos frescos são alimentos que também podem induzir reacções alérgicas, algumas devido a alergénios ocultos⁴². Estas reacções alérgicas podem ser devidas ao contacto cruzado com utensílios contaminados com um determinado alimento ou presença do alergénio no preparado alimentar final³⁰.

Nalguns alimentos o contacto com os alergénios pode ser totalmente inesperado. No caso da alergia alimentar aos peixes, marisco, ovo, ananás, carne de porco e de aves, a exposição inalatória dos seus alergénios pode induzir clínica alérgica grave^{43,44}. Estas situações tornam-se de particular importância nos ambientes profissionais^{43,44}.

Outras formas de alergia podem ser devidas à contaminação de alimentos por parasitas. O *Anisakis simplex* é um nemátodo que parasita peixes; pode induzir reacções de hipersensibilidade, mesmo se estiver morto^{45,46}.

Os frutos podem estar presentes numa variedade de alimentos, incluindo, os sumos de fruta, compotas, gelados, xaropes, licores, como ingrediente de produtos de padaria ou pastelaria, aromatizantes, conservas ou no processamento de pratos de carne e de peixe, para além da sua forma natural⁴⁷.

Síndromes de reactividade cruzada

É possível existir reactividade cruzada entre alergénios alimentares filogeneticamente relacionados, bem como entre alergénios alimentares e não-alimentares³⁰. A reactividade cruzada imunológica em que um anticorpo IgE reconhece dois ou mais antigénios diferentes, por apresentarem epítomos semelhantes, é mais comum do que a reactividade cruzada clinicamente evidente⁴⁸. Habitualmente é reprodutível e eficazmente inibido pelo alergénio solúvel⁴⁸. A presença de reactividade cruzada pode não ser traduzida numa resposta clínica após a exposição do alergénio, pelo que a simples presença de anticorpo IgE não é suficiente para a manifestação da doença alérgica⁴⁸. Contudo, podem surgir manifestações clínicas pela ocorrência de fenómenos de reactividade cruzada, pelo que o seu conhecimento e identificação são essenciais.

São também identificados fenómenos de reactividade cruzada entre diversos grupos de fármacos, criando muitas vezes dificuldades na escolha de um fármaco alternativo para o doente.

a. Reactividade cruzada entre alergénios com origem em plantas

Pode ser devido à reactividade cruzada entre frutos e vegetais, ou entre alimentos e pólenes, Tabela 12. As manifestações podem ser variadas e vão desde o síndrome oral alérgico, rinite e conjuntivite, até reacções mais graves com broncospasmo, urticária e angioedema⁴⁹.

Tabela 12 Alguns síndromes e exemplos de reatividade cruzada entre alergénios com origem em plantas.^{30,49,50}

Reatividade cruzada	Alimentos implicados	Alergénios implicados	Particularidades
Artemísia-aipo-especiarias	Aipo Cenoura Salsa Sementes de erva doce Sementes de coentro Anis Paprika Pimenta Manga Alho Cebola Alho-porro	- Profilinas (Art v 4) - Art v 60 kDa - outros alergénios ainda não identificados	Associado à sensibilização a pólenes de Artemísia.
Artemísia-mostarda	Mostarda Bróculos Couve repolho Couve-flor	- Profilinas (Art v 4) - LTP's (Art v 3) - Art v 60 kDa	Associado à sensibilização a pólenes de Artemísia.
Artemísia-pêssego	Pêssego	- Profilinas (Art v 4) - LTP's (Art v 3)	Associado à sensibilização a pólenes de Artemísia.
Artemísia-camomila	Infusão de camomila	- ainda por identificar	Associado à sensibilização a pólenes de Artemísia.
Ambrósia-melão-banana	Melão Melancia Melo Melão verde Abobrinha Pepino Banana	- LTP (Amb a 6) - CCD's (glicoalergénios) - Alergénios de alto peso molecular	Associado à sensibilização a pólenes de ambrósia.
Bétula-maçã	Frutos e vegetais da família das <i>Rosaceae</i> (maçã, cereja, pêssego, damasco) e <i>Betulaceae</i> (avelã)	- Homólogos de Bet v 1 (proteína de defesa de plantas) - Bet v 2 (profilina)	Associado à sensibilização a pólenes de Bétula.
Cereais	Trigo Cevada Centeio Arroz Milho Aveia	- Inibidores de α -amilase/tripsina: Hor v 1 Sec c 1 - Gliadinas	Podem estar associadas a alergia respiratória a farinhas e alergia alimentar a cereais.
<i>Chenopodium</i> -frutos	Pêssego Banana Melão Alho	- Profilina (Che a 2)	Associado à sensibilização a pólenes de <i>Chenopodium</i> .

<i>Compositae</i> -alimentos	Sementes de girassol Líchia	- Profilina (Hel a 2, Lit c 1) - Alergénio de 70 kDa	Associado à sensibilização a pólenes da família <i>Compositae</i> .
Frutos frescos da família das Rosáceas.	Pêssego Maçã Ameixa Cereja	- LTP's: Pru p 3 Mal d 3 Pru d 3 Pru av 1	
Frutos secos e sementes	Noz Noz-do-Brasil Mostarda Sésamo Amendoim	- Albuminas 2S: Jug r 1 Ber e 1 Bra j 1 Ses i 1 Ara h 2, 6	
Gramíneas-cereais	Milho Trigo Centeio Cevada	- Phl p 1 - Phl p 5	Associado à sensibilização a pólenes de gramíneas.
Gramíneas-pêssego	Frutos da família Rosaceae.	- LTP's ??? (ainda não descritos) - Profilinas (Homólogo de Bet v 2)	Associado à sensibilização a pólenes de gramíneas.
Látex-frutos	Banana Kiwi Abacate Melão Uvas Castanha Noz Nabo	- Hev b 2 - Hev b 6.02 - Hev b 7 - Hev b 8 - quitinases de classe I	Associado à sensibilização a látex.
Leguminosas	Amendoim Lentilha Noz Sésamo	- Vicilinas 7S: Ara h 1 Len c 1 Jug r 2 Ses i 3	
Lúpulo-aipo	Aipo Lúpulo	- ainda por identificar	Associado à sensibilização a pólenes de lúpulo.
Parietária-pistáchio	Pistáchio	- LTP (Par j 1)	Associado à sensibilização a pólenes de parietária
Plantago-melão	Melão	- Alergénios de 14 e 31 kDa	Associado à sensibilização a pólenes de Plantago
<i>Salsola kali</i> -açafão	Açafão	- Profilinas de 15,5 kDa	Associado à sensibilização a pólenes de <i>Salsola</i> .

b. Reactividade cruzada entre alergénios com origem em animais

Apesar de menos comum, pode ocorrer reactividade cruzada entre alergénios de animais, Tabela 13. Encontram-se neste grupo fenómenos de reactividade cruzada entre alimentos e entre aeroalergénios e alimentos. Algumas das sensibilizações encontradas podem não desencadear clínica.

Tabela 13 Alguns síndromes e exemplos de reactividade cruzada entre alergénios com origem em animais.⁵¹

Reactividade cruzada	Alimentos implicados	Alergénios implicados	Particularidades
Ácaros-marisco	Marisco Crustáceos Cefalópodes Bivalves	- Tropomiosina (Der p 10)	Associado à sensibilização a ácaros.
Ave-ovo	Ovo	- α -livetina (Gal d 5)	Associado à sensibilização a aeroalergénios de aves.
Carne de ave-ovo	Carne de ave Ovo	- α -livetina	
Carne de mamíferos	Carne de diversos mamíferos	- Albuminas do soro	
Carne-epitélio	Carne de diversos mamíferos	- Albuminas do soro	Associado à sensibilização ao epitélio do animal.
Crustáceos-moluscos	Marisco Crustáceos Cefalópodes Bivalves	- Tropomiosina (vários alergénios identificados)	
Crustáceos	Marisco Crustáceos	- Tropomiosina (vários alergénios identificados)	
Gato-porco	Carne de porco	- Albuminas do soro	Associado à sensibilização a aeroalergénios do gato
Leite de vaca-carne de vaca	Leite de vaca Carne de vaca	- Albuminas do soro	
Moluscos	Cefalópodes Bivalves	- Tropomiosina (vários alergénios identificados)	
Peixes	Diversos peixes.	- Parvalbumina (Gal c 1)	

c. Reactividade cruzada nos fármacos

Os doentes com história de uma reacção adversa a um fármaco têm um risco acrescido de uma reacção com outro fármaco, particularmente se tiver uma estrutura similar, Tabela 14⁵². É possível a ocorrência de reactividade cruzada entre fármacos com funções terapêuticas diferentes, pelo que o reconhecimento destas reacções é fundamental para uma boa orientação destes doentes, no sentido de escolher um fármaco alternativo adequado.

Tabela 14 Alguns exemplos de reactividade cruzada entre fármacos.^{52,53}

Grupos de fármacos	Alguns exemplos de fármacos envolvidos	Particularidades
Ácido acetilsalicílico-hidro cortisona	Ácido acetilsalicílico (AAS) Hidro cortisona	Não usar hidro cortisona em doentes com intolerância a AAS.
Anticonvulsivantes-antidepressivos tricíclicos	- Anticonvulsivantes: Carbamazepina - Antidepressivos tricíclicos: Amitriptilina Doxepina	Atenção à reactividade cruzada entre o grupo dos anticonvulsivantes.
Derivados de azóis	Fluconazol Itraconazol Metronidazol Tinidazol	
Grupo das sulfonamidas	- Antibacterianos: Sulfametoxazol Sulfacetamida Sulfadiazina - Não antibacterianos: Acetazolamida Celecoxib Clorotalidona Dapsona Furosemida Glipizida Hidroclorotiazida Sulfassalazina Tolbutamida	Inclui fármacos antibacterianos e não antibacterianos.
Grupo de AINE's	Ácido acetilsalicílico Diclofenac Ibuprofeno Indometacina Naproxeno Piroxicam	As reacções adversas a vários AINE's estão relacionadas com aqueles que inibem a COX 1 e 2.
Grupo dos anticonvulsivantes	- Aromáticos: Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital - Não aromáticos: Lamotrigina	A reactividade cruzada entre anticonvulsivantes aromáticos é mais comum, mas pode ocorrer entre aromáticos e não-aromáticos.

Grupo dos glucocorticóides	Budesonido Triamcinolona Metilprednisolona Betametasona	Podem ocorrer fenómenos de reactividade cutânea entre formulações diferentes (ex. tópicos-sistémicos)
Grupo de 5-ASA	Sulfasalazina Mesalazina	
Grupo da rifamicina	Rifamicina Rifampicina Rifabutina	
Grupo de heparinas e heparinóides.	Heparina sódica Enoxaparina Nadroparina Dalteparina Fondaparinux	Padrões de reactividade cruzada variados entre cada fármaco.
Inibidores de bomba de prótons	Omeprazol Pantoprazol	
Meios de contraste iodados	Iodixanol Iohexol Iopentol Iomeprol Ioversol	A reactividade cruzada é mais importante nos contrastes com uma estrutura química similar:
Penicilina-outros beta-lactâmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Aminopenicilinas: Amoxicilina Ampicilina - Benzilpenicilinas: Benzilpenicilina benzatínica Benzilpenicilina potássica Benzilpenicilina procaínica Fenoximetilpenicilina - Isoxazolilpenicilinas: Flucloxacilina - Piperacilina - Cefalosporinas: Primeira geração Segunda geração - Carbapenemos: Imipenem/cilastatina Meropenem - Monobactamas: Aztreonam 	<p>Podem ocorrer reactividade cruzada entre cada grupo de beta-lactâmicos, ou entre grupos diferentes.</p> <p>Risco de reactividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas essencialmente com as de 1ª e 2ª geração.</p>
Quinolonas	Ciprofloxacina Norfloxacina	
Relaxantes musculares	Suxametónio Vecurónio Rocurónio Atracurium	

Dieta sem salicilatos

Os doentes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (AAS) apresentam uma maior propensão para apresentar intolerância a alguns alimentos e aditivos alimentares, Tabela 15⁵⁴. De facto, alguns alimentos e aditivos alimentares induzem intolerância alimentar por mecanismos semelhantes aos da hipersensibilidade a AAS⁵⁴.

A evicção de alimentos com quantidades importantes de salicilatos em doentes com hipersensibilidade a AAS, é importante para um bom controlo clínico-funcional.

Tabela 15 Listagem de alguns alimentos agrupados de acordo com a quantidade de salicilatos que possuem. +++ quantidade de salicilatos muito alta. ++ quantidade de salicilatos alta. + quantidade de salicilatos moderada a ligeira.

Frutos	
+++	Damascos secos, ameixa seca, passas de uva, groselha, framboesas
++	Amora silvestre, ameixa, ananás, morangos, uvas, laranja, goiaba
+	Maças, cerejas, groselha, tangerinas, toranja, limões, melão, melancia, ameixa, abacate
Vegetais	
+++	Pepino verde pequeno em conserva
++	Chicória, pimentão (chilli), corgetes, azeitonas verdes, pepino, endívia, pimenta, rábano, castanha
+	Tomate, batata doce, bróculos, espinafres, amendoim com casca, pistacho, sésamo, cajú, milho, rebento de alfafa, brinjela, agrião
Bebidas	
+++	Vinho, cidra e vinagre de cidra, sumos de fruta ou vegetais com salicilatos
++	Chá de menta, cerveja, licores, Porto, rum, bebidas c/ gás, sidra, brandy
+	Coca-cola, café
Outros	
+++	Todas as especiarias e condimentos, fermento
++	Noz moscada, essência de baunilha, pimenta branca, cominhos, manjeriço, folha de louro, óleo de coco, azeite, mel
+	Sobremesas com hortelã pimenta, pickes, vinagre, óleo de milho, de sésamo, de amendoim, de castanha

Aminas biogénicas

Estão descritos um grupo extenso de alimentos que possuem uma quantidade elevada de aminas biogénicas, Tabela 16⁵⁵. Doentes com urticária crónica e outras condições clínicas caracterizadas por uma intolerância à histamina, deverão evitar a ingestão de alimentos com uma quantidade apreciável de aminas biogénicas (os chamados alimentos libertadores de histamina)⁵⁵. Alguns destes alimentos possuem estas características na sua forma natural (como alguns frutos frescos, frutos secos e queijos) outros devem o seu poder libertador de histamina aos aditivos e/ou conservantes que lhe foram adicionados.

Tabela 16 Listagem de alguns alimentos ricos em aminas biogénicas.

Frutas e Verduras	Carnes, aves, peixes e crustáceos
Morango e framboesa	Presunto e fiambre
Ameixa	Carne de porco
Kiwi	Salsicharia
Figo	Salmão
Banana	Anchovas
Citrinos: laranja, limão, tangerina, toranja	Crustáceos: caranguejo, mexilhão, ostra, lagosta e outros
Ananás	Arenque, atum, sardinha, cavala
Uva e passas uva	Peixe marinado e/ou em conserva
Nozes	Conservas de peixe e carne
Conservas de fruta	Caviar
Legumes	Condimentos e derivados
Favas, lentilhas e feijão verde	Caril
Ervilha	Ketchup
Pepino em conserva	Vinagre
Beringela	Molho soja
Cogumelos	Extracto de levedura
Espinafres	Doces sobremesas e compotas
Couve fermentada	Com amendoim
Couve repolho, couve lombarda, couve comum, couve bróculo	Com noz
Conservas de vegetais	Com maçapão
Cereais	Compotas industriais
Gérmen de trigo	Bebidas
Pão ralado	Colas
Pastas com leveduras	Sumos de verduras

Lacticínios	Cerveja com álcool
Nata	Cerveja sem álcool
Queijos fermentados	Licores
logurtes aromatizados	Outras bebidas alcoólicas

Níquel e alimentos

Os doentes com dermatite de contacto alérgica (DCA) ao níquel, apesar de manterem uma correcta evicção do contacto com este metal, as lesões cutâneas podem persistir ou a sintomatologia agravar-se devido a uma exposição contínua deste alergénio por via oral, tabela 17⁵⁶. De facto, o níquel pode ser um contaminante de vários alimentos e da água⁵⁶. A introdução de uma dieta de evicção de alimentos com níquel em doentes com DCA a este metal, constitui um método para o controlo clínico da doença, especialmente naqueles doentes em que as lesões cutâneas persistem ou agravam-se, apesar da evicção do contacto com níquel⁵⁶.

Tabela 17 Listagem de alguns alimentos com níquel.

Hortícolas	Bivalves
Espargo	Ostras
Feijão	Cereais e produtos lácteos
Cogumelos	Cereais
Ervilha	Fermento em pó
Espinafre	Soro lácteo
Ruibarbo	Queijo
Tomate	Aromas e condimentos
Frutos secos	Molhos saladas
Amendoim	Ketchup
Frutos frescos	Vinagre
Pêra	Outros
Cereja	Cacau
Pêssego	Chá
Banana	Todos alimentos enlatados

Alergénios ocultos em medicamentos

É possível serem encontrados alergénios ocultos em medicamentos. São várias as formulações farmacêuticas que possuem extractos de produtos naturais, que podem ser responsáveis por reacções alérgicas a um determinado medicamento. O reconhecimento da presença destes alergénios é fundamental de modo a evitar reacções adversas, comprometendo o efeito terapêutico, Tabela 18.

Tabela 18 Listagem de alguns alergénios ocultos que poderão estar presentes nalguns medicamentos.

Laxantes e reguladores intestinais	
Plantago	Mucofalk / Agiocur / Agiolax / Laxat / Prontolax
Beladona + cascara sagrada	Laxolen
Beladona	Doce Alívio
Cascara sagrada + sene + anix verde	Mucinum
Maçã reineta + sene	Xarope maçãs reinetas
Senósidos	Pursennide
Lactulose	Duphalac / Laevolac
Farelo de trigo	Infibran
Coleréticos	
Alcachofra + Alfazema + Cardo Mariano + Hortelã-Pimenta	Cholagutt
<i>Galium molugo</i>	Hepacalmina
Aparelho respiratório	
Codeína e extractos vegetais	Codol
Beladona + eucalipto + benjoin + tomilho + alfazema + cânfora	Vaporil
Anti-histamínicos	
Essência de avelã	Atarax xarope
Anti-inflamatórios	
Bromelaína	Ananase
Amilase	Maxilase
Ruibarbo	Pyralvex
Ansiolíticos	
Valeriana	Valdispert / Livetan
Anti-hemorroidários	
Hamamelis	Hemofissura
Óleo fígado tubarão	Sperti Preparação H
Outros	
Ginkgo biloba	Abolibe / Biloban / Gincoben / Vasactive
Ginseng	Ginsana

Bibliografia

1. Bock SA, Munoz-Furlong A, and Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
2. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200-11.
3. U.S. Food, and Drug Administration Center for Food Safety, and Applied Nutrition. Economic Characterization of the Dietary Supplement Industry. Final Report March 1999.
4. Anderson LA. Concern regarding herbal toxicities: case reports and counselling tips. *Ann Pharmacother* 1996; 30:79-80.
5. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE; American Association of Poison Control Centers. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol* 2008;46:927-1057.
6. WHO: National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. 2005.
7. Phua DH, Zosel A, Heard K. Dietary supplements and herbal medicine toxicities-when to anticipate them and how to manage them. *Int J Emerg Med* 2009;2: 69-76.
8. Bielory L, Lupoli K. Herbal interventions in asthma and allergy. *J Asthma* 1999;36:1-65.
9. van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. A prospective study of the clinical manifestations of atopic disease in infancy. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:80-5.
10. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:567-72.
11. Drew AK, Myers SP. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med J Aust* 1997;166:538-41.
12. Caiozzi G, Cabrera D, Mardóñez JM, Saldías F. Herbal medicines and severe adverse effects: uvular angioedema caused by *Echballium elaterium*. *Rev Med Chil* 2002;130:1407-10.
13. Committee On Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. European Medicines Agency 2008. [available at http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/echinaceae_purpureae_herba/10494506enfin.pdf]
14. Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1998;168:170-1.
15. Anonymous. Immunallergische reaktionen nach Echinacea-Extrakten (Echinacin, Esberitox N u.a.). *Arznci- Telegramm* 1991;4:39.
16. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.
17. Katayama M, Aoki M, Kawana S. Case of anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *J Dermatol.* 2008;35:222-4.
18. Testi S, Cecchi L, Severino M, Manfredi M, Ermini G, Macchia D, et al. Severe anaphylaxis to royal jelly attributed to cefonicid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:281.

19. Takahama H, Shimazu T. Food-induced anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *J Dermatol* 2006;33:424-6.
20. Chivato T, Juan F, Montoro A, Laguna R. Anaphylaxis induced by ingestion of a pollen compound. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:208-9.
21. Cohen SH, Yunginger JW, Rosenberg N, Fink JN. Acute allergic reaction after composite pollen ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:270-4.
22. Artigo 2º do D.L.189/2008, de 24 de Setembro.
23. White IR, de Groot AC. Cosmetics and skin care products. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoitevin J-P, eds. *Contact Dermatitis*, 4th edn. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 2006: 493-506.
24. Laguna C, de la Cuadra J, Martín-González B, Zaragoza V, Martínez-Casimiro L, Alegre V. Allergic contact dermatitis to cosmetics. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:53-60.
25. Nielsen NH, Menné T. Allergic contact sensitisation in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 456-60.
26. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 10-5.
27. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
28. Fernández Rivas M. Food allergy in Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 (Suppl 2):37-44.
29. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89:97-102.
30. Puglisi G, Frieri M. Update on hidden food allergens and food labeling. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:634-9.
31. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:244-50.
32. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
33. Burks AW. Peanut allergy. *Lancet* 2008;371:1538-46.
34. Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:175-81.
35. Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J. Food allergy: nuts and tree nuts. *Br J Nutr* 2006;96 (Suppl 2):S95-102.
36. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1087-93.
37. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:217-30.
38. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:238-43.
39. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:10-22.

40. Permaul P, Stutius LM, Sheehan WJ, *et al.* Sesame allergy: role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:643-8.
41. Simon RA. Adverse reactions to food additives. *Curr Allergy Asthma Reports* 2003; 3:62-6.
42. Añíbarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:168-72.
43. James JM, Crespo JF. Allergic reactions to foods by inhalation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:167-74.
44. Hilger C, Swiontek K, Hentges F, Donnay C, de Blay F, Pauli G. Occupational inhalant allergy to pork followed by food allergy to pork and chicken: sensitization to hemoglobin and serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:173-8.
45. Audicana MT, Kennedy MW. Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21:360-79.
46. Daschner A, Pascual CY. Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:281-5.
47. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, *et al.* The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1210-1218.
48. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 22;5:2.
49. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:82-6.
50. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61:461-76.
51. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:881-90.
52. Bahna SL, Khalili B. New concepts in the management of adverse drug reactions. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:517-24.
53. Drug Allergy. Ed D Vervolet, M Pradal, J Birnbaum, MC Koeppel. Phadia AB. Edition Condé, Paris, France. 2009.
54. Williams WR, Pawlowicz A, Davies BH. Aspirin-like effects of selected food additives and industrial sensitizing agents. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:533-7.
55. Schwelberger HG. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? *Inflamm Res* 2009;58 (Suppl 1):51-2.
56. Antico A, Soana R. Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:235-42.

ÍNDICE REMISSIVO

-
- **AAS** ou ácido acetilsalicílico ou salicílico ou salicilato, 68, 82, 83, 111, 112, 117, 119, 202, 233, 260, 297, 355, 356, 361, 362, 363, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 382, 384
 - **Abelha**, 86, 292, 343, 347, 352, 353, 355, 359, 360
 - **Ácaros**, 67, 170, 279, 283, 381,
 - **Ácido**:
 - ascórbico ou cítrico, 294, 295, 344, 352, 353, 355, 364, 365, 366, 370
 - Aspártico, 343, 344
 - benzoico, 68, 230, 232, 233, 297
 - butírico, 233
 - cinâmico, 230, 233
 - D-pantoténico, 293, 347, 352
 - fólico, 343, 344, 348, 352, 353
 - glicirretínico, 360, 362, 364, 368
 - glicólico, 293, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 369, 370
 - glucorónico, 366, 370
 - glutâmico, 343
 - gordos, 28, 289, 291, 292, 343, 346, 352, 356, 358, 360, 361, 369
 - hialurónico, 355, 356, 357, 358, 364, 365, 366, 367, 368
 - lático, 36, 293, 294, 297, 355, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368
 - linoleico, 291, 292, 345, 348, 349, 350, 351, 356, 360
 - lipóico, 352, 366
 - málico, 353, 355, 362, 363, 370
 - mandélico, 355
 - nicotínico, 233
 - oleico, 291, 358
 - orótico, 362
 - pidólico, 293, 297
 - pirúvico, 362
 - sórbico, 230, 232, 233
 - succínico, 349, 350
 - tiótico, 367
 - tranexâmico, 119
 - undecilénico, 362
 - **ACTH**, 151, 177
 - **Aditivos**, *Vide tipo específico*, 66, 67, 68, 69, 79, 80, 83, 111, 282, 295, 371, 377, 384, 385
 - **Adrenalina**, 83, 86, 88, 214, 252, 283,
 - **Aipo**, 237, 239, 241, 344, 379, 380
 - **Álcool**, 80, 112, 376, 386
 - Batílico, 367
 - Cetílico, 368
 - Cetearílico, 370
 - Cinâmico, 230
 - Laurico, 369
 - **Alga**, 233, 244, 344, 347, 348, 350, 351, 358, 361, 370
 - **Alho**, 239, 241, 242, 346, 379
 - **Amendoim**, 373
 - **Anestésicos locais**, 84
 - **Anisakis simplex**, 76, 171, 239, 244, 378
 - **Antibióticos**, *vide tipo específico*, 83, 84, 85, 114, 238, 280, 281
 - **Anti-convulsivantes**, 382
 - **Anti-histamínicos**, *vide tipo específico*, 77, 83, 85, 87, 88, 89, 112-21, 140, 158, 159, 172, 179-81, 197, 201, 204-6, 209, 214, 217-9, 230, 248, 252, 260, 266, 271, 272, 283, 387
 - **Anti-inflamatórios não esteroides ou AINEs**, 66, 67, 69, 82, 83, 84, 85, 89, 111, 117, 151, 171, 201, 202, 204, 248, 387, 280, 281, 344, 381, 382.
 - urticária crônica,
 - **Anti-leucotrienos ou antagonistas dos receptores**, 117, 120, 218, 271, 283
 - **Anti-palúdicos ou cloroquina**, 217
 - **Anti-oxidantes**, *vide tipo específico* 294, 295, 353, 354, 377,
 - **Aromatizantes**, 112, 372, 373, 377, 378
 - **Artemisia**, 237, 379
 - **Aspartame**, 79
 - **Autoanticorpos**,
 - Anti-CI-INH ou CI inibidor esterase, 173
 - anti-desmosomas, 43
 - anti-estrogénios, 173, 260
 - anti-FcεRI ou anti-IgE, 66, 68, 95, 100, 101, 106, 107, 119, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 141, 150, 151, 152, 168, 172
 - anti-*Helicobacter Pylori* ou Hp, 127, 135, 156, 157, 169, 183
 - anti-nucleares, 150, 153
 - anti-progesterona, 86, 173, 259
 - anti-suor, 269

