

Maria Regina Cavaríani Silveiras

**Estudo da associação entre urticária
crônica idiopática e autoimunidade
tireóidea: aspectos clínicos, positividade do
teste do soro autólogo da pele e expressão
gênica do receptor de TSH**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a. Ass. Dr^a. Gláucia M. F. S. Mazeto

Co-orientadora: Prof^a. Adjunta Célia Regina Nogueira

**Botucatu - SP
2010**

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP
Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Silvares, Maria Regina Cavariani.

Estudo da associação entre urticária crônica idiopática e autoimunidade tireóidea: aspectos clínicos, positividade do teste do soro autólogo da pele e expressão gênica do receptor de TSH / Maria Regina Cavariani Silvares. – 2010

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientador: Gláucia M. F. S. Mazeto
Co-Orientador: Célia Regina Nogueira
Capes: 40101029

1. Tireoide - Doenças. 2. Urticária.

Palavras-chave: Angioedema; Autoimunidade; Doenças da glândula tireoide; Expressão gênica; Tireoidite; Tireotrofina; Urticária

*“Venham até a borda, ele disse.
Eles disseram: nós temos medo.
Venha até a borda, ele insistiu.
Eles foram.
Ele os empurrou...
E eles voaram”*

Guilherme Apolinaire

Dedicatória



Aos meus pais, Wagner e Zenaide (in memoriam), que souberam dar amor e ensinaram aos seis filhos o sentido da vida.

Ao Paulo, pela esperança e cumplicidade em todas as horas.

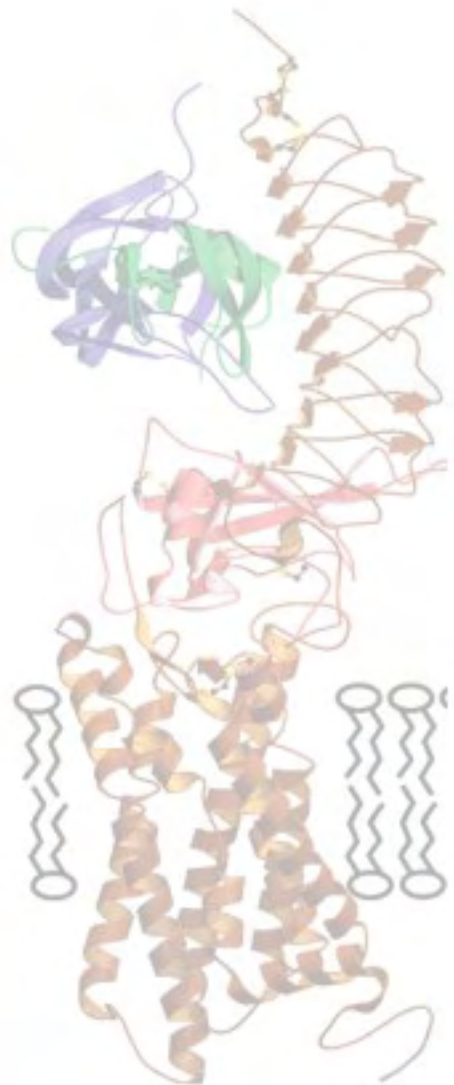
Aos queridos filhos, Luíza e Otávio pelo amor incondicional e pelo aprendizado constante.



*Aos meus irmãos, cunhados e
sobrinhos, pela convivência
fraterna.*

Aos meus amigos, pela vida.

Agradecimento Especial



À Professora Doutora Glaúcia M.F.S. Mazeto, pelo grande incentivo e colaboração em todas as fases deste trabalho. Este estudo foi literalmente pensado e escrito a quatro mãos.

À Professora Doutora Célia R. Nogueira, pela delicada e prestímoza acolhida e pelo entusiasmo à ciência.

À Professora Doutora Neuza Lima Dillon (In Memoriam) pelo exemplo de mulher profissional, que seguramente estaria muito feliz com a realização deste trabalho integrado com a endocrinologia, um de seus sonhos.

Agradecimientos



Aos pacientes, que confiaram e gentilmente concordaram em participar do estudo.

Às amigas e fiéis colaboradoras Maria Rita e Eliete, pela disponibilidade e competência na realização dos testes e das fotos.

À Renata, Sueli, pelo inestimável auxílio e disponibilidade durante a fase experimental do estudo.

À Professora Doutora Adriana V. V. Boas, à Denise e aos demais funcionários do laboratório clínico pela colaboração.

Ao Professor Doutor Carlos Padovan, pela prestígio e colaboração na análise estatística.

À Paola, Daniele, Márcia, Selma e Rosângela, pela alegria e disponibilidade de ajudar sempre.

Aos profissionais do laboratório de Biologia Molecular, do ambulatório e da enfermaria de Dermatologia pela amizade e colaboração.

Aos funcionários da secretaria do departamento de Dermatologia (Sarah, Levi, Valdir e Fernanda), pelo auxílio durante o ano todo.

Aos Professores e colegas do Departamento de Dermatologia, Sívio Alencar Marques, Joel C. Lastória, Hamilton O. Stolf, Sílvia R.S Barraviera, Vidal Haddad Jr, Luciana P. F. Abbade, Luciane B. Miot, Hélio A. Miot, Eloisa Pires de Camargo, Eliane Miniccuci, Vinícius e Walkíria pelo incentivo e confiança.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de medicina de Botucatu-Unesp, e à Ana Mengue, pela cordialidade e competência.

Aos amigos e funcionários da biblioteca, pelo carinho e dedicação.

Aos residentes da Dermatologia, pela colaboração e amizade.

Aos alunos Ruy e Henrique, pela prestímosa colaboração.

À FAPESP pela confiança e auxílio financeiro.

Listas de Figuras, Tabelas e Anexos



Capítulo 1

Lista de figuras

Figura 1.	Placas urticariformes dispersas pelo tegumento.....	30
Figura 2.	A: angioedema; B: placas urticariformes e angioedema.....	31
Figura 3.	Modelo do RTSH.....	41
Figura 4.	Distribuição percentual dos 115 pacientes com urticária crônica idiopática, com e sem angioedema, que apresentaram alterações tireóideas (DAT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; Hipo: hipotireoidismo).....	57
Figura 5.	Distribuição percentual dos 115 pacientes, com e sem alteração tireóidea, que apresentaram angioedema (DAT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; Hipo: hipotireoidismo).....	58

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características demográficas de 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e de 75 indivíduos controles.....	54
Tabela 2.	Frequência de alterações tireóideas observadas em 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e em 75 indivíduos controles.....	56
Tabela 3.	Características demográficas de 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem angioedema.....	56
Tabela 4.	Estimativa de chances de 115 pacientes com UCI, com alterações tireóideas, apresentarem angioedema (intervalo de confiança de 95%).....	59

Capítulo 2

Lista de figuras

Figura 1.	Teste do soro autólogo de pele (TSSA) positivo e controle negativo com soro fisiológico.....	70
Figura 2.	Técnica de medida do Teste do soro autólogo de pele (TSSA) positivo e do controle negativo com soro fisiológico..	71
Figura 3.	Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH) na pápula do TSSA, em pacientes com e sem tireoidite de Hashimoto ($p < 0,001$).....	80
Figura 4.	Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH) na pele sã, em pacientes com e sem tireoidite de Hashimoto ($p < 0,001$).....	80
Figura 5.	Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH) na pápula provocada pelo teste do soro autólogo (TSSA) e na pele sã, em pacientes com urticária crônica idiopática e tireoidite de Hashimoto (TH) ($p < 0,01$).....	81

Lista de tabelas

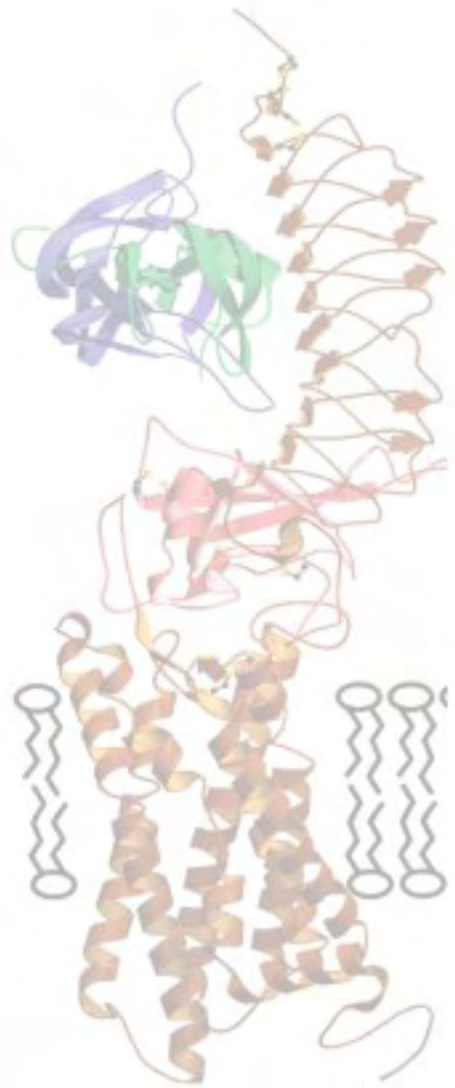
Tabela 1.	Dados clínico-laboratoriais de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem tireoidite de Hashimoto (TH).....	78
Tabela 2.	Medidas da reação cutânea ao teste do soro autólogo da pele (TSSA), nas pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem tireoidite de Hashimoto (TH).....	78
Tabela 3.	Percentual de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e teste do soro autólogo da pele (TSSA) positivo, nos grupos com e sem tireoidite de Hashimoto (TH).....	79
Tabela 4.	Expressão gênica absoluta e relativa do receptor de TSH (RTSH), em pele sã e em pápula provocada pelo teste do soro autólogo da pele (TSSA), em pacientes com urticária crônica idiopática, com e sem tireoidite de Hashimoto (TH)...	79

Tabela 5.	Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH), na pápula provocada pelo teste do soro autólogo (TSSA) e na pele sã, em pacientes com urticária crônica idiopática e Tireoidite de Hashimoto (TH).....	81
Tabela 6.	Medidas de associação linear entre as variáveis clínicas, laboratoriais, as respostas ao teste do soro autólogo (TSSA) e a expressão gênica do receptor de TSH, em pacientes com urticária crônica idiopática.....	82

Lista de anexos

Anexo 1.	Aprovação do projeto no CEP (número 341/2007).....	103
Anexo 2.	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	104
Anexo 3.	Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.....	105
Anexo 4.	Ficha protocolar para o atendimento de urticária.....	106
Anexo 5.	Banco dos dados epidemiológicos, laboratoriais e das medidas do teste do soro autólogo da pele (TSSA) de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e tireoidite de Hashimoto.....	113
Anexo 6.	Banco dos dados epidemiológicos, laboratoriais e das medidas do teste do soro autólogo da pele (TSSA) de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) sem tireoidite de Hashimoto.....	114
Anexo 7.	Trabalho para publicação (primeiro capítulo).....	115

Lista de Abreviaturas



AMPC	Adenosina monofosfatase cíclica
AntiTPO	Anticorpo antitireoperoxidase
AntiTG	Anticorpo anti-tireoglobulina
AntiF_{ce}RI	Anticorpo antirreceptor de alta afinidade para imunoglobulina E
AntilgE	Anti-imunoglobulina E
DAT	Doença autoimune da tireoide
DG	Doença de Graves
FAN	Fator antinúcleo
IL-2	Interleucina-2
IFN γ	Interferon-gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
NK	<i>Natural killer</i>
PAS	Ácido periódico-schiff
PCR- real time	Reação de cadeia de polimerase em tempo real
PMN	Polimorfonucleares
RTSH	Receptor de tireotrofina
RAST	Radioimunoensaio para IGE
TNF-α	Fator de necrose tumoral-alfa
TSH	Hormônio estimulante da tireoide, Tireotrofina
TSSA	Teste do soro autólogo da pele
TH	Tireoidite de Hashimoto
T₃	Triiodotironina
T₄	Tiroxina
T₄L	Tiroxina livre
TRAb	Anticorpo para o RTSH
UA	Urticária aguda
UC	Urticária crônica
UCI	Urticária crônica idiopática
UCA	Urticária crônica autoimune

Sumário

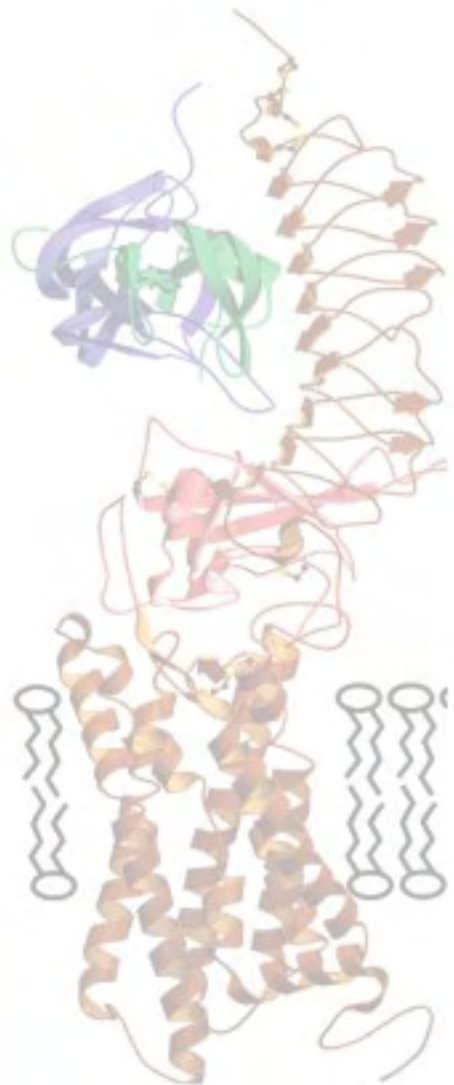


Resumo	22
Abstract	26
1. Introdução.....	29
1.1. Urticária crônica	31
1.1.1. Urticária crônica idiopática e autoimunidade.....	34
1.2. Autoimunidade tireóidea.....	36
1.2.1. Tireoidite crônica autoimune.....	36
1.3. Associação entre UCI e TH.....	39
1.4. O receptor do TSH (RTSH).....	40
1.4.1. O receptor de TSH em células inflamatórias.....	42
1.4.2. O receptor de TSH em células da derme.....	43
2. Justificativa.....	45
3. Objetivos.....	47
3.1 Objetivo Geral.....	48
3.2 Objetivos específicos.....	48
Capítulo 1	
Associação de urticária crônica idiopática (UCI) e autoimunidade da glândula tireóidea	49
1. Casuística e Métodos.....	50
1.1. Tipo de estudo.....	50
1.2. Pacientes e metodologia.....	50
1.3. Análises realizadas.....	53
2. Resultados.....	54
3. Discussão.....	60
4. Conclusão.....	65

Capítulo 2

Estudo da positividade do teste do soro autólogo da pele e da expressão gênica do receptor de TSH em pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e tireoidite de Hashimoto.....	66
1. Casuística e Métodos.....	67
1.1. Tipo de estudo.....	67
1.2. Metodologia.....	67
1.2.1. Seleção dos pacientes.....	67
1.2.2. Metodologia.....	68
1.3. Análises realizadas	76
2. Resultados.....	78
3. Discussão.....	83
4. Conclusão final.....	90
5. Referências Bibliográficas.....	91
6. Anexos.....	102

Resumo



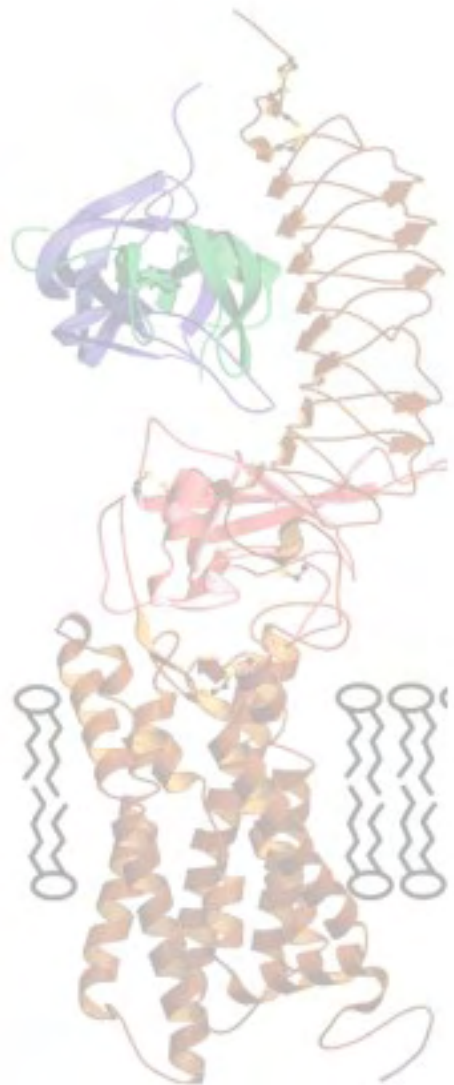
A conexão pele-tireoide tornou-se uma fronteira de interesse da dermatologia e endocrinologia. Neste contexto, a relação entre urticária crônica idiopática (UCI) e autoimunidade tireoideia tem sido estudada nos seus diferentes aspectos. Além disso, de 30% a 40% dos casos de UCI apresentam etiologia autoimune. A tireoidite de Hashimoto (TH) representa a mais prevalente doença autoimune da tireoide (DAT), acarretando, frequentemente, hipotireoidismo. Os indícios que o quadro de UCI é mais grave e menos responsivo aos tratamentos convencionais quando associado à DAT, sugerem um papel da tireotrofina (TSH) no desenvolvimento das lesões urticariformes. O teste do soro autólogo da pele (TSSA) é um teste intradérmico *in vivo* utilizado para avaliar a autorreatividade, a presença de autoanticorpos funcionais ou de urticária de etiologia autoimune. Apesar dos indícios de associação entre DAT e UCI, os relatos são controversos. Os objetivos do presente estudo foram avaliar: a associação entre UCI e autoimunidade tireoideia; a frequência de alterações tireoideas em pacientes com UCI, com ênfase nas de origem autoimune; a frequência de angioedema em relação às alterações tireoideas; a associação entre TH, em pacientes com UCI, e positividade do TSSA; a expressão gênica do receptor de TSH (RTSH) na pele sã e na pápula do TSSA, de pacientes com UCI, com e sem TH. O estudo foi dividido em dois capítulos. No Capítulo 1, foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários médicos de 223 pacientes com urticária crônica (UC), acompanhados no ambulatório de alergia dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram selecionados 115 casos com UCI que dispunham dos resultados das dosagens plasmáticas de TSH, tiroxina livre (T₄-L) e anticorpos antitireoperoxidase (antiTPO) e antitireoglobulina (antiTG). Tratava-se de 91 mulheres (79,1 %) e 24 homens (20,9 %), com idade mediana de 36,5 anos, que iniciaram seguimento entre os anos de 1984 e 2006. Estes casos foram comparados a 75 pacientes sem UCI (grupo controle), acompanhados no ambulatório de cosmiaatria, com relação às características demográficas e às alterações tireoideas. Estes pacientes foram submetidos à realização de exame clínico, dosagens plasmáticas de TSH, T₄-L, antiTPO e antiTG e à ultrassonografia da tireoide. Os casos foram classificados

como portadores ou não de tireopatia, DAT (particularmente, TH) e/ou disfunção (hiper ou hipotireoidismo), sendo quantificada a frequência destas alterações. Estudou-se também a frequência de angioedema e a chance de os pacientes acometidos por doenças tireóideas apresentarem esse quadro. Diagnosticaram-se 54 tireopatias em 43 pacientes (37,4%): 28 disfunções, 22 DAT (17 TH) e quatro de doenças nodulares. As frequências de tireopatia em geral, disfunção e hipertireoidismo foram maiores no grupo com UCI do que no controle. Angioedema ocorreu em 70 casos (60,9%). Os pacientes com disfunção, tireopatia, TH e DAT, apresentaram, respectivamente, 4,7; 7,5; 10,8 e 16,2 vezes mais chance de apresentarem angioedema do que os sem as alterações tireóideas. Concluiu-se que os pacientes com UCI apresentaram: maior frequência de hipertireoidismo, disfunção e tireopatia em geral, não mostrando aumento de frequência de TH e/ou DAT, em relação ao grupo controle; maior chance de angioedema, quando na concomitância de TH, DAT, tireopatia e disfunção. No Capítulo 2, avaliaram-se dois grupos de pacientes com UCI: um com TH (14 pacientes, idade mediana 50 anos) e outro sem TH (15 pacientes, idade mediana de 45 anos). Todas eram do sexo feminino e foram submetidas à coleta sanguínea para dosagens de TSH, T₄-L, antiTPO e antiTG e ao TSSA. A pápula-resposta do teste foi mensurada e biopsiada, comparativamente à área de pele sã. Os tecidos foram analisados quanto à expressão gênica do RTSH, por reação de cadeia de polimerase (PCR) quantitativa em tempo real. Observou-se que os grupos não diferiram quanto aos níveis medianos do TSH (1,07 mUI/mL e 1,37 mUI/mL) e médios do T₄-L (1,21 ng/dL e 1,10 ng/dL). Os níveis medianos de antiTPO foram de 414,5 UI/mL, no grupo com TH e de 0,34 UI/mL, no grupo sem TH, enquanto os de antiTG foram de 15,45 UI/mL, no grupo com TH, e de 1,44 UI/mL no sem TH ($p < 0,05$). O TSSA apresentou maior positividade e maiores dimensões no grupo com TH. Na pápula do TSSA, a expressão gênica relativa do RTSH foi maior no grupo com TH ($1,47 \pm 0,38$) do que no sem TH ($1,00 \pm 0,29$), assim como na pele sã ($1,58 \pm 0,36$ e $1,00 \pm 0,27$, respectivamente), ambos com $p < 0,001$. Nas pacientes com TH, a expressão relativa do RTSH foi maior no TSSA ($1,36 \pm 0,36$) do que na pele sã ($1,00 \pm 0,23$) ($p < 0,01$). Observou-se

correlação positiva entre o nível de anti-TG e a expressão gênica absoluta de RTSH na pápula do TSSA. Concluiu-se que pacientes com UCI e TH apresentaram maiores positivities e dimensões da pápula do TSSA e maior expressão do RTSH, na pápula provocada pelo teste e na pele sã. Os resultados deste estudo indicam, como conclusão final, que existe relação entre a UCI e autoimunidade tireóidea.

Palavras chaves: urticária, angioedema, autoimunidade, expressão gênica, doenças da glândula tireoide, tireoidite, tireotrofina.

Abstract

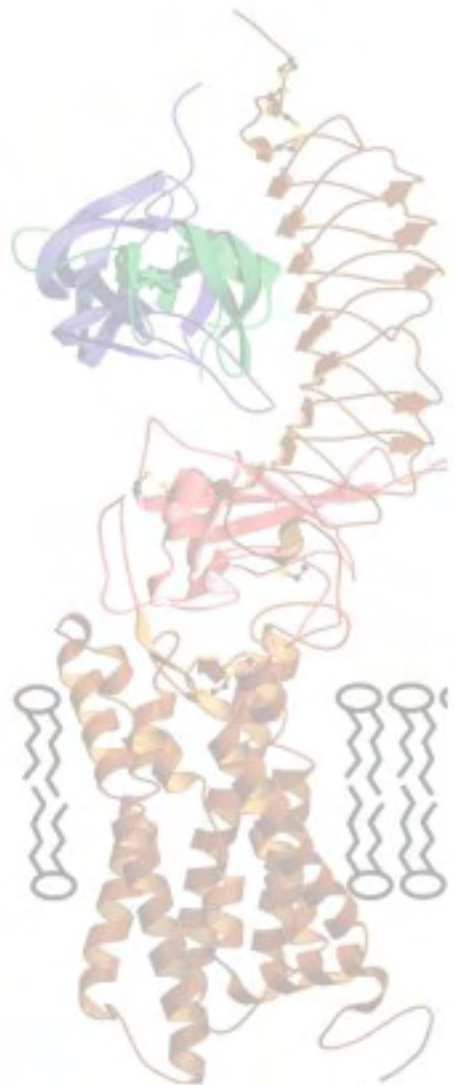


The thyroid-skin connection has become a hot frontier in dermatoendocrinology. In that context, the relation between chronic idiopathic urticaria (CIU) and thyroid autoimmunity has been studied in its different aspects. Besides, from 30% to 40% of CIU cases present autoimmune etiology. Hashimoto's thyroiditis (HT) represents the most prevalent autoimmune thyroid disease (ATD), frequently causing hypothyroidism. The signs that the CIU picture is more severe and less responsive to conventional treatments when associated with ATD suggest a role of thyrotropin (TSH) in developing urticariform lesions. The autologous serum skin test (ASST) is an *in vivo* intradermal test to evaluate autoreactivity, presence of functional antibodies or urticaria from autoimmune etiology. Despite the signs of association between ATD and CIU, reports are controversial. The present study aimed to evaluate: the association between CIU and thyroid autoimmunity; the frequency of thyroid alterations in patients with CIU emphasizing on the autoimmune originated ones; the frequency of angioedema in relation to thyroid alterations; the association between HT, in patients with CIU, and the ASST positivity; the TSH receptor (RTSH) gene expression in healthy skin and in the papules of ASST, of patients with CIU, with or without HT. The study was divided into two chapters. In Chapter 1, a retrospective analysis was performed in the medical report of 223 patients with chronic urticaria (CU), assisted at the outpatient of dermatologic allergy of the Clinic Hospital of the Botucatu Medical School. One hundred fifteen cases with CIU and available results of plasmatic dosage of TSH, free thyroxine (FT₄), and antithyroperoxidase (antiTPO) and antithyroglobulin (antiTG) antibodies were selected. There were 91 women (79.1%) and 24 men (20.9%), mean age 36.5 years, who started the follow-up between 1984 and 2006. These cases were compared to 75 patients without CIU (control group), assisted at the cosmiatry outpatient, in relation to the demographic characteristics and the thyroid alterations. These patients underwent clinical examination, plasmatic dosage of TSH, FT₄, antiTPO and antiTG and thyroid ultrasonography. The cases were classified as with or without thyropathy, ATD (particularly HT), and/or dysfunction (hyper or hypothyroidism); the frequency of alterations was quantified. Angioedema frequency and the proneness of patients with thyroid diseases present that disorder were also studied. Fifty-four thyropathies were diagnosed in 43 patients (37.4%): 28 dysfunctions, 22 ATD (17 HT) and four nodular diseases. The overall thyropathy frequencies, dysfunction and

hyperthyroidism, were higher in the CIU group than in the control. Angioedema occurred in 70 cases (60.9%). Patients with dysfunction, thyropathy, HT and ATD presented, respectively, 4.7; 7.5; 10.8 and 16.2 times more chance to have angioedema than the ones without thyroid alterations. In conclusion, patients with CIU presented: higher frequency of hyperthyroidism, dysfunction and thyropathy in general, with no increased frequency of HT and/or ATD, in relation to the control group; higher susceptibility to angioedema, when concomitant to HT, ATD, thyropathy and dysfunction. In Chapter 2, two groups of patients with CIU were evaluated: one with HT (14 patients, mean age 50 years) and the other without HT (15 patients, mean age 45 years). All individuals were female and were submitted to blood exam for dosages of TSH, FT₄, antiTPO and antiTG and to ASST. The papule-response of the test was measured and biopsed, comparatively to the healthy skin area. Tissues were analyzed as for the RTSH gene expression, through the quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR). It was observed that the groups did not differ as for the median levels of TSH (1.07 mUI/mL and 1.37 mUI/mL) and mean levels of FT₄ (1.21 ng/dL and 1.10 ng/dL). The antiTPO median levels were 414.5 UI/mL in the HT group, and 0.34 UI/mL in the group without HT, whereas the antiTG levels were 15.45 UI/mL in the HT group, and 1.44 UI/mL in the group without HT ($p < 0.05$). The ASST showed higher positivity and greater dimensions in the HT group. In the ASST papule, the RTSH relative gene expression was higher in the HT group (1.47 ± 0.38) than in the one without HT (1.00 ± 0.29) as well as in healthy skin (1.58 ± 0.36 and 1.00 ± 0.27 , respectively), both with $p < 0.001$. In patients with HT, the RTSH relative expression was higher in the ASST (1.36 ± 0.36) than in the healthy skin (1.00 ± 0.23) ($p < 0.01$). Positive correlation was observed between the antiTG level and the RTSH absolute gene expression in the ASST papule. In conclusion, patients with CIU and HT presented higher positivity and greater dimensions of the ASST papule, and higher RTSH expression in the papule caused by the test and the healthy skin. The results of this study point, as final conclusion, that there is correlation between CIU and thyroid autoimmunity.

Keywords: urticaria, angioedema, autoimmunity, gene expression, thyroid gland disease, thyroiditis, thyrotropin

1. Introdução



A urticária e o angioedema são condições clínicas frequentes e complexas, raramente fatais, mas que comprometem seriamente a qualidade de vida dos pacientes. Os estudos epidemiológicos são escassos e se utilizam de diferentes métodos de análise e amostragem. Estimam-se prevalências de 0,1%, na população geral^{1,2}, de 0,27% a 2,1%, em investigações familiares, e de 1% a 4% em atendimentos dermatológicos, podendo chegar a 10%, quando consideradas as consultas em clínicas especializadas em alergia dermatológica³. Doze a 25% das pessoas já apresentaram, pelo menos, um episódio do quadro no decorrer da vida^{4,5}.

As lesões de urticária, clinicamente, são máculas, pápulas e/ou placas eritemato-edematosas, pruriginosas, de aparecimento súbito, duração variável e desaparecimento em minutos, horas ou dias (Figura 1). As lesões podem ser restritas ao tegumento ou, quando associadas ao angioedema (Figura 2), acompanham-se por edema de lábios, língua, pálpebras ou extremidades^{4,6}.



Figura 1. Placas urticariformes dispersas pelo tegumento.

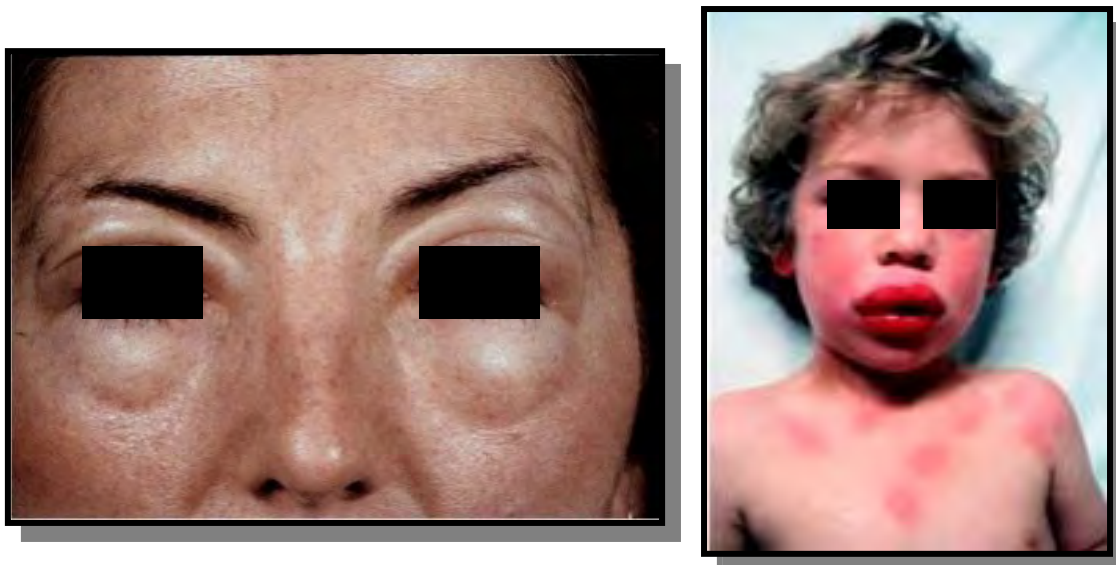


Figura 2. A: angioedema; B: placas urticariformes e angioedema.

A urticária-angioedema é classificada, de acordo com o tempo de duração, em aguda (UA) ou crônica (UC). A UA se caracteriza por um episódio único ou episódios de duração menor que seis semanas, enquanto a UC por persistir por seis semanas ou mais⁷⁻⁹. Ambas ocorrem em qualquer idade e sexo. Entretanto, o quadro agudo predomina em crianças e adultos jovens, e o crônico em mulheres de meia idade⁴. História pessoal ou familiar de atopia pode ocorrer na UA, mas esta correlação não é estabelecida para o quadro crônico^{4,10}.

1.1. Urticária crônica

A UC acompanha-se de angioedema em 40% dos pacientes, e apresenta episódios diários ou que reaparecem a intervalos irregulares ou intermitentes^{3,2,10}, os quais tendem a remitir espontaneamente após um período variável de três a cinco anos. Toubi *et al.* (2004) referem duração do quadro clínico superior a um ano, em 70% dos casos, e a cinco anos, em 14% dos pacientes¹¹. O controle definitivo da UC baseia-se na detecção dos fatores causais e, conseqüentemente, na sua suspensão ou tratamento. As causas

são múltiplas e complexas e representam um verdadeiro desafio para médicos e pacientes. A investigação causal inclui a pesquisa de alimentos e aditivos alimentares, medicamentos, infecções, inalantes, contactantes, fatores genéticos e psicológicos, bem como na pesquisa de doenças sistêmicas associadas. A presença de autoanticorpos, na UC, relacionados às doenças tireóideas autoimunes, particularmente a tireoidite de Hashimoto (TH)^{8,12}, é referida, embora controversa^{1,3}.

Quando a causa da UC não é estabelecida, o que ocorre em 70% a 90% dos casos, o quadro é denominado urticária crônica idiopática (UCI)^{4,7,13}.

A fisiopatogenia da UC não está definitivamente esclarecida. Baseia-se na liberação de mediadores vasoativos pelos mastócitos cutâneos e basófilos circulantes, que são ativados e degranulados por estímulos imunológicos, tipo I e III, e não imunológicos, nos quais participam peptídeos endógenos, endorfinas e encefalinas^{1,8,16}, ou idiopáticos^{1,14}. O mediador mais estudado é a histamina^{9,15}.

Estudos relataram que, em soro de pacientes com UC, foram detectados auto anticorpos da classe da imunoglobulina G (IgG) com alta afinidade para o receptor de IgE (FcεRI)¹⁶⁻¹⁸, e para a própria IGE, que são capazes de degranular mastócitos e basófilos e liberar histamina, por mecanismo ainda não totalmente esclarecido. Com estas considerações, o mastócito continua a célula efetora central e a histamina, o principal mediador químico da inflamação na urticária^{9,17,19-21}.

Os receptores de histamina existentes nas células ativadas promovem contração das células endoteliais, vasodilatação e extravasamento de fluido; contração da musculatura do trato respiratório e gastrointestinal com consequente prurido, espirros, aumento da secreção gástrica, hipotensão, taquicardia, rubor e cefaleia²¹⁻²³. Assim, na derme superficial, esta interação provoca vasodilatação (eritema), aumento da permeabilidade capilar e vênular (edema) e prurido, originando a urticária. Na derme profunda, tecido celular subcutâneo ou submucoso, leva ao angioedema e, quando os mediadores são

liberados na circulação sanguínea, ocorre a anafilaxia ou choque anafilático²¹⁻²³.

O diagnóstico da UC é clínico e a pesquisa causal baseia-se na anamnese detalhada, exames clínico e laboratoriais, tais como hemograma com velocidade de hemossedimentação (VHS), exame de urina e de fezes. Nos casos onde não se identifica a causa e houver queixa compatível, investigam-se as funções renal e hepática, e solicitam-se provas de função inflamatória, sorologias para hepatites B e C, tireotrofina (TSH) e tiroxina livre (T₄-L), anticorpos anti-tireoidianos como o antimicrosomal ou antitireoperoxidase (antiTPO), antitireoglobulina (antiTG), fator antinúcleo (FAN), dosagem de complemento, crioproteínas, teste de pele por puntura (*prick test*), mediado por imunoglobulinas E (IgE), dosagem sanguínea de IgE total e específica, por radioimunoensaio (RAST), e biópsia de pele^{11,21,23}.

A biópsia tem papel restrito. É procedimento importante nos casos em que há persistência das lesões por mais de 24 a 48 horas; quando, na regressão das urticas, persistir púrpura, hipercromia ou atrofia no local; quando não houver resposta ao tratamento convencional; ou ainda quando persistirem dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial com outras enfermidades dermatológicas^{2,24}. Os aspectos histológicos das lesões de urticária, aguda ou crônica, são semelhantes e se caracterizam, inicialmente, por um infiltrado perivascular não necrotizante, sem evidências de deposição de imunoglobulinas ou complemento. O infiltrado é composto, predominantemente, por células mononucleares, com um número variável de neutrófilos e eosinófilos, acompanhados por aumento de mastócitos. Estudo avaliando o infiltrado celular na UCI relatou que o mesmo lembra o de uma reação imune celular, embora nenhum antígeno tenha sido identificado, sugerindo que a interação dos linfócitos T e/ou monócitos com os mastócitos poderia ocorrer por estímulo desconhecido, promovendo a degranulação e a liberação de mediadores químicos destas células²⁵.

O tratamento da UC baseia-se na identificação, suspensão ou eliminação dos fatores desencadeantes e agravantes^{4,9,19,21,26-29}. Os agentes

farmacológicos capazes de reduzir rapidamente o desconforto provocado pelos sintomas são os anti-histamínicos. Utilizam-se os antagonistas de receptores H₁, de primeira e segunda gerações, isoladamente ou em combinação. Eventualmente, é utilizada a associação com os antagonistas de receptores H₂. Corticoterapia sistêmica e epinefrina subcutânea são drogas indicadas na anafilaxia, na UC de difícil controle com anti-histamínicos ou na UA com angioedema. Medicamentos antidepressivos e agentes imunossupressores podem ser utilizados, temporariamente, nos casos que não respondem a terapêutica convencional^{11,28,30}.

1.1.1. Urticária crônica idiopática e autoimunidade

A UCI constitui-se em um foco de interesse, tanto pela sua frequência como pela dificuldade de compreensão de sua fisiopatogenia. Alguns autores sugerem que, nesta forma de UC, não ocorreria uma reação alérgica clássica mediada por anticorpos IgE, não havendo evidências de alérgenos exógenos para iniciar ou perpetuar o processo fisiopatogênico³¹.

Evidências de etiologia autoimune foram relatadas, requerendo, contudo, maiores e criteriosas investigações⁸. A relação da UCI com antígenos leucocitários humanos de classe II, revelada por um aumento significativo da frequência de HLADRBI*04, nestes pacientes, é consistente com uma base autoimune para a doença^{13,42}. Reforçam esta possibilidade a presença de anticorpos para a subunidade alfa dos receptores dos basófilos e de elevados níveis séricos de IgE total¹; uma maior positividade do teste do soro autólogo (TSSA) e a detecção de anticorpos antinucleares e antitireóideos (antiTPO e antiTG)³³⁻³⁶.

Estudos *in vitro* observaram a detecção de um fator sorológico nos pacientes com UCI, possivelmente, um anticorpo da classe IgG, que reagiria contra o receptor de IgE (FcεRI) de basófilos e mastócitos ou, em menor proporção, contra a própria IgE^{37,38}. Alguns autores relatam que em cerca de um terço dos pacientes com UCI têm autoanticorpo liberador de histamina circulante, com alta afinidade para o FcεRI^{16-18,39} e sugerem que estes

autoanticorpos antiFcεRIα são imunoglobulinas (IgG1 e IgG3), que se ligariam diretamente com seus receptores, em mastócitos e basófilos, estimulando a liberação de histamina e a ativação do complemento⁴⁰. Porém, outros autores relataram que a sensibilidade anormal dos basófilos, ocorrida na metade dos pacientes com UCI, não só ocorria na presença de autoimunidade, mas também em indivíduos saudáveis⁸. Estes mesmos autoanticorpos já foram detectados no *lupus* eritematoso sistêmico (LES), na dermatomiosite, no penfigóide bolhoso, no pênfigo vulgar e em pacientes saudáveis⁴¹. Na rotina clínica, a pesquisa de autoanticorpos antiFcεRIα, ou contra IgE, constitui-se em técnica dispendiosa e pouco disponível.

O TSSA tem sido relatado como um teste *in vivo*, utilizado para avaliar a autorreatividade. É frequentemente interpretado como um teste que avalia a presença de autoanticorpos funcionais ou de urticária de etiologia autoimune³², sendo considerado um teste de triagem para esta última, apresentando sensibilidade e especificidade de 80%^{32,37,41}.

A associação da UCI com doenças autoimunes da tireoide, principalmente com a TH, tem sido observada em 30% a 40% dos casos^{16,17,31,41,42}. Nos pacientes que apresentam ambas as alterações, têm sido relatados: quadro urticariforme mais grave e menos responsivo aos tratamentos convencionais; melhora ou remissão da urticária com a introdução de levotiroxina³⁶, e maior positividade ao TSSA⁴¹. O papel da autoimunidade, na UCI, pode não estar relacionado somente com as tireopatias, mas também com outras doenças órgão-específicas, refletindo uma tendência genética para doenças autoimunes⁴³.

Além da presença de outras alterações imunológicas, a etiologia autoimune, em pacientes com UCI, é reforçada por estes apresentarem: remissão clínica da urticária, quando se utiliza imunomoduladores, plasmaferese⁴⁴ ou imunoglobulinas³⁰. São ainda relatadas associações com conectivopatias e com a presença de *Helicobacter pylori*, nos casos com queixa gástrica⁴⁵.

Assim, em um subgrupo de casos de UCI (de 30% a 60% dos casos), a fisiopatogenia poderia estar relacionada à autoimunidade. Nestas condições, o quadro seria denominado UC autoimune (UCA)^{1,7}.

1.2. Autoimunidade tireóidea

Os mecanismos autoimunes são referidos em muitas doenças órgão-específicas ou sistêmicas, como a tireoidite e o LES, como polos de um mesmo espectro. Um mesmo indivíduo pode apresentar mais de uma doença órgão-específica ou mais de uma doença sistêmica⁴⁶. Assim, os mecanismos de autoimunidade possuem grande diversidade de especificidades, decorrentes das populações de células T e B geradas ao acaso. Estas especificidades permitem ao organismo estabelecer mecanismos de autotolerância para distinguir os determinantes antigênicos próprios e evitar a auto-reatividade. Contudo, estes mecanismos nem sempre são suficientes para interromper inúmeras doenças, nas quais existe uma alta produção de autoanticorpos e células T autorreativas. Os processos autoimunes, frequentemente, são patogênicos e demonstráveis em modelos experimentais⁴⁶.

Embora, na patogenia das doenças da glândula tireóidea, deva estar envolvida a sensibilização a muitos antígenos, vários dos quais ainda não conhecidos, três autoantígenos principais estimulam a formação de autoanticorpos, e são considerados marcadores da doença autoimune: a tireoglobulina (TG), a tireoperoxidase tireóidea (TPO) e o receptor do TSH (RTSH)³².

1.2.1. Tireoidite crônica autoimune

A tireoidite crônica autoimune, também denominada TH ou tireoidite linfocítica crônica, se constitui no mais frequente distúrbio tireóideo⁴⁶. Acomete 10,3% das mulheres e 2,7% dos homens, apresentando maior risco de desenvolvimento de disfunção tireóidea, particularmente o hipotireoidismo⁴⁷. A

incidência e a prevalência da TH e do hipotireoidismo variam com o sexo, faixa etária, hábitos alimentares e área geográfica estudados, sendo mais frequentes em mulheres, acima dos 60 anos^{48,49}.

Um dos principais componentes alimentares, relacionados à gênese das doenças autoimunes tireóideas é o iodo. Este elemento constitui o principal substrato para a síntese de hormônios tireóideos. Assim, a carência nutricional do elemento, prevalente em muitos países, também é responsável por considerável número de indivíduos acometidos pelo hipotireoidismo. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de dois terços dos cinco bilhões de pessoas do mundo, vivem em países com deficiência de iodo. Desta forma, vários programas de saúde pública têm sido instituídos com o objetivo de sanar esta deficiência. Dentre estes, pode ser citada a obrigatoriedade da iodização do sal utilizado na alimentação. Assim, na América do Sul, por exemplo, a ingestão do elemento tem crescido consideravelmente, na última década⁵⁰. Embora esta conduta tenha diminuído os casos de hipotireoidismo por carência do iodo, em muitos países, a introdução do elemento profilático tem induzido a um crescimento da prevalência de anticorpos antitireóide e da tireoidite autoimune⁵⁰. Desta forma, a suficiência de iodo se constitui em um importante fator a influenciar, tanto na prevalência de doenças autoimunes, como de disfunções tireóideas, as quais podem variar de acordo com as regiões e populações estudadas.

Trabalho publicado em 2004, por Pimenta *et al.*, avaliou a população ambulatorial geral do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), quanto à presença de alterações tireóideas autoimunes, funcionais e ultrassonográficas. Os autores observaram que 18,7 % dos indivíduos apresentavam elevação do TSH, compatível com hipotireoidismo, e 12,2 % mostravam anticorpos antiTPO positivos, sugerindo TH⁵¹.

A TH é um distúrbio imunológico, no qual os linfócitos sensibilizam-se contra os antígenos da tireoide e estimulam a formação de autoanticorpos. Os autoanticorpos considerados mais importantes são o antiTG, o antiTPO, anteriormente denominado anticorpo antimicrosomal, e o anticorpo (inibitório)

contra o receptor de tireotrofina (RTSH). Durante as fases iniciais da TH, o antiTG apresenta-se mais elevado que o antiTPO. Com a evolução do quadro, o antiTG pode desaparecer e o antiTPO manter-se presente por muitos anos⁵².

O mecanismo envolvido na lesão tireóidea envolve o bloqueio da ligação do TSH ao seu receptor, com diminuição relativa dos níveis de triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄) e aumento do de TSH, no sangue. Além disso, os anticorpos ativam células TH1, que secretam citocinas como a interleucina-2 (IL-2), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), interferon-gama (IFN-γ) e causam lesões ou supressão da função tecidual⁵². Ocorre ainda intensa infiltração de linfócitos, que alteram a arquitetura glandular, e contribuem para a hipofunção hormonal. Inicialmente, o TSH elevado consegue manter a síntese hormonal adequada, pelo aumento volumétrico da tireoide, ou bócio. Entretanto, frequentemente, a falência glandular ocorre e leva ao hipotireoidismo, com ou sem bócio⁴⁶.

O quadro clínico da TH compreende bócio difuso, no paciente eutiróideo, ou com hipotireoidismo leve. O processo é, comumente, indolor e imperceptível ao paciente. Pacientes idosos podem ter hipotireoidismo acentuado e apresentar apenas tireoide atrófica, firme e pequena, algumas vezes sem anticorpos positivos (mixedema idiopático)⁴⁶.

O diagnóstico da TH pode ser confirmado pela detecção de elevados títulos de antiTPO e/ou antiTG no sangue. Os níveis de TSH e T₄ vão depender do *status* funcional tireóideo, e o paciente pode encontrar-se em hipo, eu ou hipertireoidismo. Outro teste diagnóstico é a biópsia por agulha fina, que pode ser importante no diagnóstico diferencial da TH com outras causas de bócio atóxico⁴⁶.

As principais indicações para o tratamento da TH são o bócio ou o hipotireoidismo⁴⁶. A terapia, nos casos que apresentam apenas autoanticorpos positivos é controversa. O tratamento consiste na administração de levotiroxina por via oral, suficiente para diminuir os níveis de TSH e permitir a regressão do bócio ou o controle dos sintomas de hipotireoidismo.

1.3. Associação entre UCI e TH

A prevalência de anticorpos antitireoidianos, na população geral, varia de 3 a 6%³⁶ e na população com UCI, de 12 a 44%⁵. A associação entre UCI e autoimunidade da tireoide foi relatada por alguns estudos^{33,34,36}. Porém, outros autores não confirmaram este achado^{41,46}. Quanto à função tireóidea, estima-se que os níveis de TSH estejam elevados em aproximadamente 5% da população geral⁷, e em 4% a 19% dos pacientes com UCI^{7,31}.

O mecanismo pelo qual a autoimunidade tireoidiana está associada à UCI é pouco compreendido³¹. Estudos questionam se os anticorpos antitireoidianos poderiam ser considerados apenas marcadores de autoimunidade, considerando-se a falta de confirmação de sua relação com a atividade da urticária³⁶. Estudos observaram a degranulação de basófilos *in vitro*, no soro de alguns pacientes, na ausência de anticorpos antiFceRI α , indicando que a TH pode ser sinal de autoimunidade, mas não a causa direta de UC^{35,36}. De fato, a TH pode ocorrer em concomitância com várias outras doenças autoimunes, tais como diabetes melito tipo I, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, esclerose múltipla, LES, psoríase, espondilite anquilosante e dermatomiosite, as quais também acometem predominantemente mulheres e têm fatores genéticos e ambientais incluídos na sua patogênese⁵³. Por outro lado, Dreskin *et al.*, em 2005, observaram que pacientes com a concomitância de anticorpos antitireoidianos e anti-FceRI α , apresentaram maior ativação de mastócitos, sugerindo um efeito sinérgico entre as imunoglobulinas, o que poderia indicar uma relação entre os mecanismos fisiopatogênicos da TH e da UCI⁵⁴.

1.4. O receptor do TSH (RTSH)

O RTSH (Figura 3) faz parte da família dos receptores dos hormônios glicoproteicos, um subtipo de receptores de membranas acoplados à proteína G. Genes de inúmeros receptores têm sido identificados no genoma humano, porém, apenas cerca de 20% têm propriedades funcionais. Estão localizados na membrana celular da célula folicular tireoidiana, e promovem uma integração entre o TSH, produzido pela glândula hipófise, e a tireoide. Assim, TSH e RTSH são interdependentes, sendo que o RTSH pode ter sua função adquirida na dependência do TSH⁵⁵. Nas doenças autoimunes tireóideas, tais como a doença de Graves (DG), são formados grupos de autoanticorpos dirigidos contra o RTSH. Alguns destes podem bloquear a ação do TSH no receptor, enquanto outros podem desempenhar uma ação TSH-*símile*, estimulando a célula folicular tireoidiana a se hipertrofiar, hiperplasiar e secretar excesso de hormônios, levando ao hipertireoidismo⁴⁶.

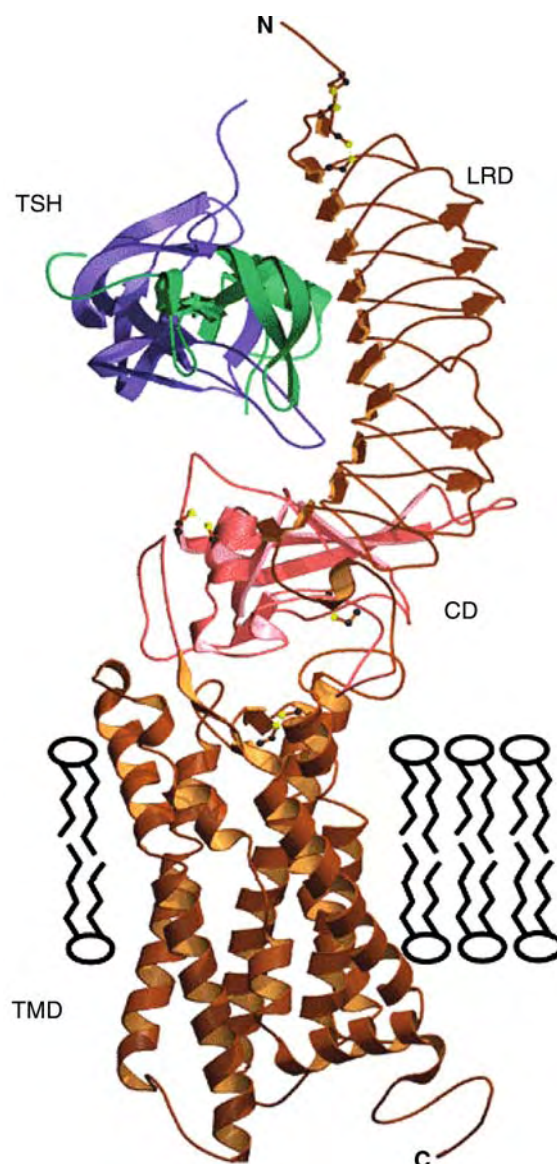


Figura 3. Modelo do RTSH. O RTSH aparece primeiro na membrana plasmática como um holoreceptor intacto. Este modelo mostra os sete domínios transmembrana e o grande domínio extracelular. O domínio extracelular consiste de 10 repetições ricas em leucina no ectodomínio, que é o principal sítio de ligação do TSH, e da região clivada de 50 aminoácidos. LRD: domínio rico em leucina; CD: domínio de clivagem; TMD: domínio transmembrana; TSH: tireotrofina⁵⁶.

1.4.1. O receptor de TSH em células inflamatórias

Os RTSHs são expressos, predominantemente, nas células do tecido tireoidiano e, quando ativados pelo TSH, induzem a um aumento da síntese de DNA e dos níveis de cAMP intracelular. Foram também detectados em células extratireoidianas como as células mononucleares e polimorfonucleares (PMN) do sangue periférico. Entretanto, seu significado nestas células ainda não está totalmente esclarecido uma vez que pouco se conhece sobre sua interação com o TSH⁵⁷. A análise das alterações nas membranas dos PMN e suas interações com os anticorpos antiRTSH, sugerem a possibilidade de interação entre as células dos sistemas endócrino e imunológico. Foi observado ainda que o anticorpo estimulador da tireoide poderia induzir aumento de AMP_c, aumentando as alterações metabólicas dos PMN, sugerindo que os RTSH dos PMN sejam funcionais⁵⁷.

Estudo analisou a expressão e a relevância funcional dos RTSHs, em células do sistema imune, por meio da citometria de fluxo, e avaliou a ligação do TSH às células mononucleares do sangue periférico e com as diversas populações de linfócitos purificados. Os resultados indicaram uma ligação do hormônio a monócitos, células natural killer (NK) e a linfócitos B e T tonsilares purificados. Apesar de uma significativa ligação do TSH com as células B, mas não com as células T, não houve efeito estimulatório sobre os linfócitos. Também foi observado um moderado aumento na produção de imunoglobulinas por ativação dos linfócitos B, quando cultivados na presença do hormônio, sugerindo que o TSH representaria uma ligação entre o sistema imune e a tireoide⁵⁸.

A pesquisa da ação do TSH, em mastócitos, restringe-se a estudos em animais por meio de análise ultraestrutural, os quais observaram ação do TSH sobre mastócitos da tireoide de ratos, com liberação de histamina por estas células, sem concomitante degranulação ou extrusão de grânulos secretórios⁵⁹. Csaba & Pallinger, em 2009, avaliando células inflamatórias peritoneais de ratos e camundongos, observaram uma elevação da concentração de T3 no interior de mastócitos, como resposta ao estímulo com TSH⁶⁰. Este achado pressupõe a presença de RTSH nestas células, uma vez que a ação hormonal depende da existência e funcionalidade de um receptor para este hormônio. Porém, não foram encontrados estudos sobre o RTSH em mastócitos.

1.4.2. O receptor de TSH em células da derme

Há décadas estuda-se a integração neuro-imuno-endócrina e o papel da pele neste contexto. O estudo do RTSH na pele tem, como principal foco, as manifestações extratireóideas, observadas nas células da derme do mixedema pré-tibial e da oftalmopatia que acompanham a DG. Nesta manifestação cutânea, o RTSH foi proposto como o antígeno desencadeador do processo inflamatório inicial⁶¹. Embora esteja estabelecido que os auto-anticorpos para os RTSHs (TRAb) sejam a causa do hipertireoidismo na DG, a base para as manifestações extratireoidianas, como a oftalmopatia e a dermatopatia, é ainda pouco compreendida. Observações como as de que o hipotireoidismo descompensado piora a oftalmopatia e a descoberta de que o fator humoral sérico estimulante da tireoide é um autoanticorpo que interage com o RTSH, levam a considerar a possibilidade de que o TSH, e os autoanticorpos contra o RTSH, sejam fatores causais e/ou contributivos destas manifestações. Este conceito é reforçado por estudos demonstrando que o TRAb e o TSH estimularam a lipólise no tecido extratireoidiano como nos adipócitos⁶².

Transcritos de RNA mensageiro de RTSH foram detectados em muitos tecidos e, inclusive, na pele. Dentre as células da pele onde o RTSH foi observado, encontram-se os melanócitos. Apesar de expresso em todas as lesões melanocíticas cutâneas, maior expressão foi observada nas malignas e pré-malignas⁶³.

O RTSH também já foi detectado em culturas de fibroblastos de lesões de dermatopatia da DG. Porém, a extensão e a funcionalidade da expressão do RTSH são desconhecidas. Neste contexto, os pré-adipócitos (fibroblastos) e os adipócitos da derme têm sido foco de investigação. Estudo imunoistoquímico da pele de paciente com dermatopatia por DG e em indivíduo sadio detectou imunorreatividade para RTSH em fibroblastos da derme nas duas situações⁶². Daumerie *et al.* (2002) confirmaram a presença de RTSH em fibroblastos da derme de pacientes com dermatopatia por DG. Relataram infiltração da derme por células inflamatórias (linfócitos, células B, macrófagos, mastócitos) e adipócitos, com dissociação das fibras do colágeno por edema e acúmulo de

material ácido periódico-Schiff (PAS) positivo. Porém, os autores não observaram expressão gênica do RTSH em pacientes sadios⁶¹.

Por outro lado, Cianfarani *et al.* (2010) observaram expressão gênica e proteica do RTSH, em biópsia de pele humana normal e em culturas primárias de fibroblastos e queratinócitos da pele. As culturas, quando tratadas com TSH, mostraram aumento do AMP_c intracelular e proliferação celular, indicando a funcionalidade dos receptores. Imunoglobulinas purificadas do soro de pacientes com DG também estimularam as células em cultura, o que não ocorreu com o soro de pacientes com TH⁶⁴.

Bodó *et al.* (2010), estudando cultura de pele humana, não detectaram imunorreatividade para o RTSH na epiderme, mas na derme imediatamente adjacente. Observaram ainda imunorreatividade intraepidérmica para o TSH, a qual foi estimulada pelo TRH e inibida pelos hormônios tireóideos, sugerindo que a epiderme humana normal é tanto uma fonte extra-hipofisária como um alvo da ação do TSH⁶⁵.

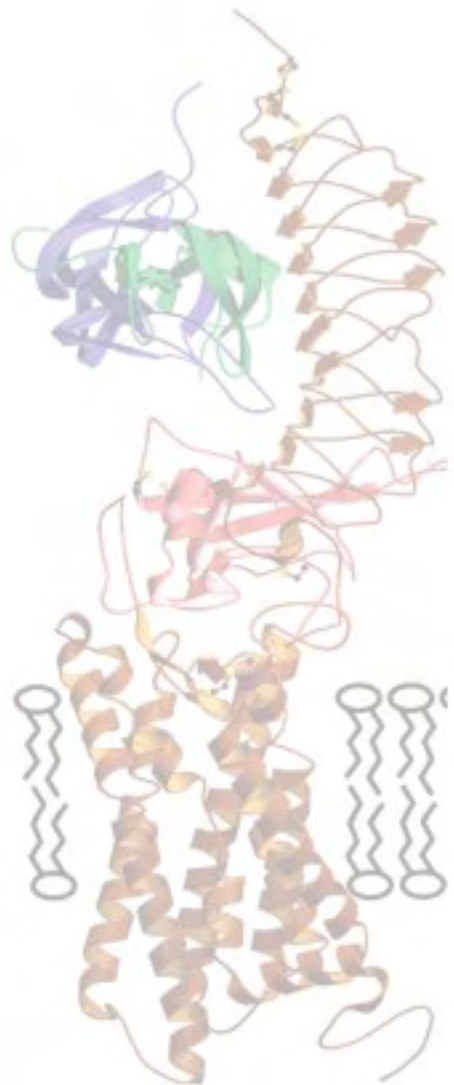
Fato é que a pele, por expressar diferentes condições neuro-imuno-endócrinas⁶⁶, representa um importante alvo de ação hormonal, inclusive dos hormônios relacionados à tireoide. Contudo, o papel do RTSH e a associação entre UCI e autoimunidade tireóidea permanecem a ser esclarecidos. Questiona-se se as duas condições apresentariam relação causa-efeito ou seriam duas doenças autoimunes ocorrendo simultaneamente. A observação clínica de que a UCI, quando associada a doenças tireoidianas e, particularmente à TH, não responde adequadamente aos tratamentos convencionais com anti-histamínicos ou corticoesteroides, respondendo à levotiroxina, mesmo na ausência de hipotireoidismo^{31,36,54}, aumenta as indagações e estimula a realização de estudos controlados.

2. Justificativa



Considerando-se que a pele participa de numerosas condições neuro-imuno-endócrinas e que interage com o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide⁶⁶; a grande demanda de UCI e da associação UCI e TH, e a resposta insatisfatória aos tratamentos convencionais com anti-histamínicos, nestes casos⁶⁷, justifica-se o estudo da associação entre a UCI e autoimunidade tireóidea.

3. Objetivos



3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi determinar se existe associação entre urticária crônica idiopática e autoimunidade da tireoide, nos pacientes acompanhados no ambulatório de alergia dermatológica do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Unesp.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1. Determinar a frequência de alterações tireóideas, com ênfase nas de origem autoimune, nos pacientes com UCI (Capítulo 1).

3.2.2. Determinar se o angioedema, uma forma mais grave de UCI, apresenta relação com a presença de alterações tireóideas (Capítulo 1).

3.2.3. Avaliar a associação entre TH, em pacientes com UCI, e positividade do TSSA (Capítulo 2).

3.2.4. Pesquisar a expressão do RTSH na pele de pacientes com UCI e TSSA positivo, com e sem TH (Capítulo 2).

Capítulo 1

Associação de Urticária Idiopática (UCI) e autoimunidade da glândula tireóidea



1. Casuística e métodos

Para se atingir os objetivos 3.2.1 e 3.2.2:

1.1. Tipo de estudo

Realizou-se estudo descritivo e retrospectivo, realizado com prontuários médicos dos pacientes com urticária-angioedema crônico, atendidos no ambulatório de alergia dermatológica da disciplina de dermatologia da FMB – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB - Unesp (**Anexos 1, 2, 3** - ofício número 341/2007, aprovado em 3 de setembro de 2007).

1.2. Pacientes e metodologia

Duzentos e setenta e sete pacientes com UC iniciaram acompanhamento no ambulatório de alergia dermatológica do HC da FMB – Unesp, no período de 1984 a 2006. Durante as consultas médicas, os pacientes foram submetidos a exame clínico geral, exames laboratoriais e testes, para investigação das causas da UC, tais como: hemograma completo com VHS, urina I, protoparasitológico de fezes, FAN, dosagem de Complemento (C3 e C4), IgE sérica, funções hepática renal, provas de atividade inflamatória e sorologia para hepatites B e C, resposta à dieta de exclusão e reintrodução alimentar, “prick test” para inalantes e medicamentos. Além disso, dosagens plasmáticas de TSH, T₄-L e anticorpos antiTPO e antiTG foram rotineiramente realizadas. Cinquenta e quatro pacientes foram excluídos do estudo por não apresentarem dados disponíveis para avaliação retrospectiva.

Duzentos e vinte e três prontuários foram analisados quanto à causa da UC, selecionando-se os casos com UCI, e quanto à presença de alterações tireóideas, com ênfase nas de origem autoimune, prévia ou atual. Todos os dados de interesse coletados dos prontuários foram compilados em ficha protocolar especialmente formulada para este fim (**Anexo 4**).

O critério para diagnóstico de UCI foi a história ou a detecção de urticas, durante dois ou mais dias da semana, por, no mínimo, seis semanas, que aparecessem sem que nenhuma causa tivesse sido identificada como desencadeante das lesões, após anamnese, exames clínico e laboratorial. As urticas foram definidas por suas características clínicas como o eritema, edema e prurido, cujo aparecimento era súbito e duração efêmera, com forma, tamanho e localização variáveis no tegumento. Na análise dos prontuários, foi dada particular atenção ao resultado dos exames citados anteriormente, quanto aos possíveis desencadeantes para as crises de UC, tais como: alimentos e aditivos alimentares, medicamentos, inalantes, contactantes, infecções bacterianas, parasitárias ou fúngicas, hepatites B e C, infecção pelo *H. pylori*, colagenoses, neoplasias e doenças linfoproliferativas. Foram excluídos os pacientes que os apresentassem, pelos mesmos serem considerados como portadores de UC de causa conhecida.

Dos prontuários analisados, 137 continham registro de exames relativos à tireoide, como TSH, T₄-L e/ou anticorpos antiTPO e antiTG. Destes, 22 possuíam formas de UC com agente causal suspeito ou identificável e foram excluídos da pesquisa. Portanto, a amostra efetivamente estudada se constituiu de 115 prontuários (grupo UCI).

Para comparação, foram avaliados 75 pacientes provenientes do ambulatório de cosmiaatria do HC-FMB, sem UCI (grupo controle). Esta avaliação consistiu na anotação do gênero, idade, raça referida, informações a respeito da presença de doenças tireóideas e medicações direcionadas à tireoide e de realização de dosagens de T₄-L, TSH, antiTPO e antiTG. A faixa etária e a proporção entre gêneros foram semelhantes nos dois grupos. O

tamanho amostral baseou-se em simulações para amostras maiores, nas quais a diferença entre os “p-valores” não foi significativa.

Comparou-se também a frequência de alterações tireóideas em relação à presença ou ausência de angioedema. A confirmação do angioedema foi baseada na história clínica dos pacientes no ambulatório.

A função tireoidiana foi classificada como: normal, se tanto o TSH como o T₄-L estivessem dentro dos níveis normais de referência; hipotireóidea, se o TSH estivesse elevado; e hipertireóidea, se o TSH estivesse supresso. Hipertireoidismo e hipotireoidismo foram classificados como manifesto, se o T₄-L estivesse fora dos níveis de referência, e, subclínico, se o T₄-L estivesse normal. Tanto o hiper quanto o hipotireoidismo foram considerados disfunções. A etiologia da disfunção tireoidiana baseou-se na presença dos autoanticorpos, sendo classificada como TH ou DG. Casos sem a presença desses anticorpos foram classificados como hipotireoidismo ou hipertireoidismo de etiologia a esclarecer. Independentemente das outras alterações constatadas, a presença de anti-TPO e/ou antiTG foi considerada como indicativa de doença autoimune da tireoide (DAT). Caso o paciente apresentasse hiper ou hipotireoidismo, era também classificado como portador de disfunção, e caso apresentasse qualquer das alterações tireóideas citadas anteriormente, como portador de tireopatia. Desta forma, para fins de análise, as alterações tireóideas encontradas foram classificadas como: DAT, TH, Hipertireoidismo, Hipotireoidismo, Doença Nodular (DN), Disfunção e Tireopatia.

Medições dos autoanticorpos e dos hormônios tireóideos

O T₄-L e o TSH basal foram dosados, no HC-FMB, por quimioluminescência, com valores de normalidade entre 0,70 - 1,48 ng/dL e 0,35 - 4,94 µIU/mL, respectivamente. O antiTPO e o antiTG também foram dosados por quimioluminescência e considerados normais quando menores do que 5,61 UI/mL e 14,4 UI/mL, respectivamente (DPC, Los Angeles, CA).

1.3. Análises realizadas

Os grupos foram descritos quanto à idade, gênero e raça referida. Foram descritas também as alterações tireóideas nos dois grupos. Os pacientes com UCI e angioedema foram comparados, quanto a estas variáveis, com os sem angioedema. Calculou-se também a estimativa de chances de os pacientes com UCI e presença de alterações tireóideas apresentarem angioedema.

Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e submetidos à análise estatística por meio do programa computacional SPSS/Windows (versão 10.0.7). Foram utilizados os testes de Mann-Whitney, para amostras independentes, e de Qui-Quadrado. O nível de significância adotado foi 5,0 %. A estimativa da razão de chances foi realizada por meio do método de Wolf, com intervalo de confiança de 95%.

2. Resultados

Os pacientes com UCI não diferiram significativamente dos controles, quanto a gênero, raça e idade (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas de 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e de 75 indivíduos controles.

Característica demográfica	Grupos		p
	UCI	Controle	
Idade (anos)	36,5 (30,0 ; 49,0)	41,0 (35,0 ; 46,0)	> 0,05 *
Gênero feminino			
n (%)	91 (79,1)	62 (82,7)	> 0,05 [†]
Raça branca			
n (%)	100 (87,0)	65 (86,7)	> 0,05 [†]

*Teste de Mann-Whitney para amostras independentes (mediana e quartis); †Teste de Qui-Quadrado.

No presente estudo, observou-se tireopatia em 43 pacientes, dentre os 115 pacientes com UCI (37,4%). Destes, foram identificadas 54 alterações tireóideas: 28 disfunções (51,9%), 22 DAT (40,7%) e quatro doenças nodulares (7,4%) (Quadro 1).

Quadro 1. Alterações tireóideas apresentadas por 43 pacientes com urticária crônica idiopática.

Alterações tireóideas			
54 alterações tireóideas (tireopatias em geral):	- 28 disfunções:	- 9 hipertireoidismos:	- 4 doenças de Graves
			- 5 hipertireoidismos subclínicos (etiologia a esclarecer)
		- 19 hipotireoidismos (16 subclínicos)	- 5 tireoidites de Hashimoto
			- 14 hipotireoidismos (etiologia a esclarecer)
	- 22 doenças autoimunes da tireóide:	- 17 tireoidites de Hashimoto	
		- 4 doenças de Graves	
		- 1 TRAb positivo	
- 4 doenças nodulares			

No grupo controle, detectaram-se alterações tireóideas em 16 pacientes (21,3%). O grupo UCI apresentou maiores percentuais de pacientes com tireopatia em geral, disfunção e hipertireodismo do que o controle. O percentual de casos de hipotireoidismo, no grupo UCI, foi cerca de duas vezes o observado no controle, embora sem significância estatística. Também não foram observadas diferenças, estatisticamente significantes, entre os grupos, nos percentuais de DAT e TH (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência de alterações tireóideas observadas em 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e em 75 indivíduos controles.

Alterações tireóideas (%)	UCI	Controle	Valor-p*
Doença autoimune Tireóidea	19,1	17,3	0,525
Tireoidite de Hashimoto	14,8	17,3	0,839
Hipotiroidismo	16,5	8,0	0,089
Hipertiroidismo	7,8	0,0	0,012
Disfunção	24,3	8,0	0,004
Tireopatia	37,4	21,3	0,016

*Teste de Qui-Quadrado.

No grupo com UCI, setenta pacientes (60,9%) apresentaram angioedema, não tendo sido detectada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem esta manifestação, com relação a gênero, raça referida ou idade (Tabela 3).

Tabela 3. Características demográficas de 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem angioedema.

Característica demográfica	Angioedema		p
	Sim N = 70 (60,9 %)	Não N = 45 (39,1 %)	
Idade (anos)*	37,97 ± 12,44	36,83 ± 14,19	> 0,05
Gênero feminino n (%)†	59 (84,3)	33 (73,3)	> 0,05
Raça Branca n (%)†	60 (85,7)	41 (91,1)	> 0,05

* Média ± desvio-padrão, p = 0,642 (teste t de Student para amostras independentes). † Teste de Qui-Quadrado.

Comparando-se os pacientes com e sem angioedema, observaram-se maiores frequências de alterações tireóideas nos casos com angioedema (Figura 4).

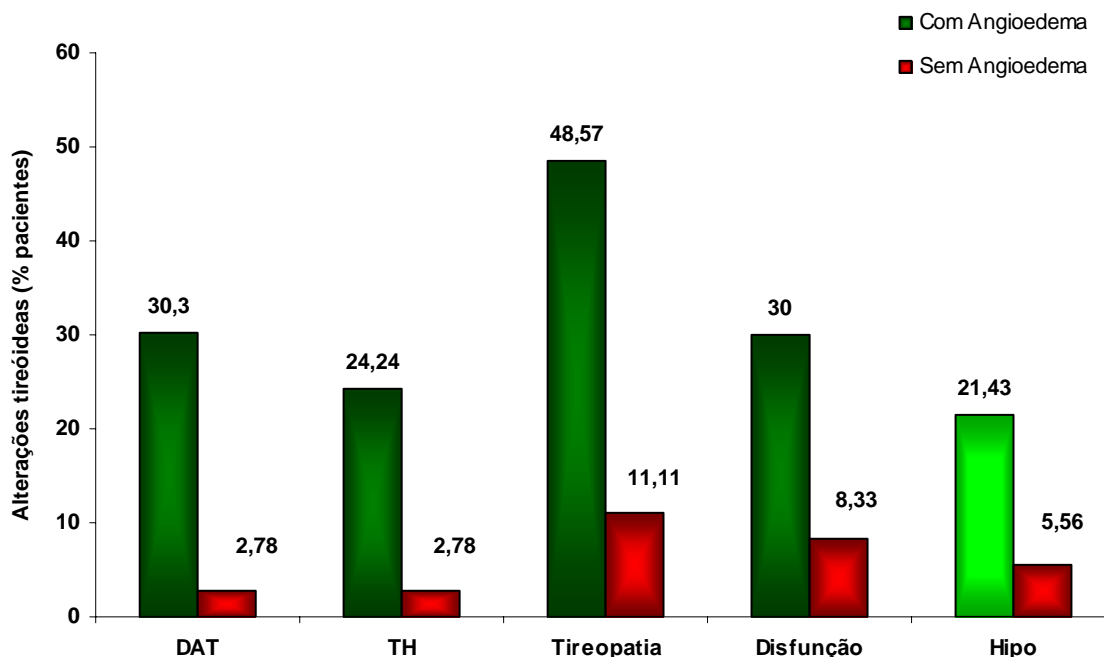


Figura 4. Distribuição percentual dos 115 pacientes com urticária crônica idiopática, com e sem angioedema, que apresentaram alterações tireóideas (DAT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; Hipo: hipotireoidismo).

Ao se comparar os pacientes com e sem alterações tireóideas, maiores freqüências de angioedema foram observadas nos casos com alterações tireóideas (Figura 5).

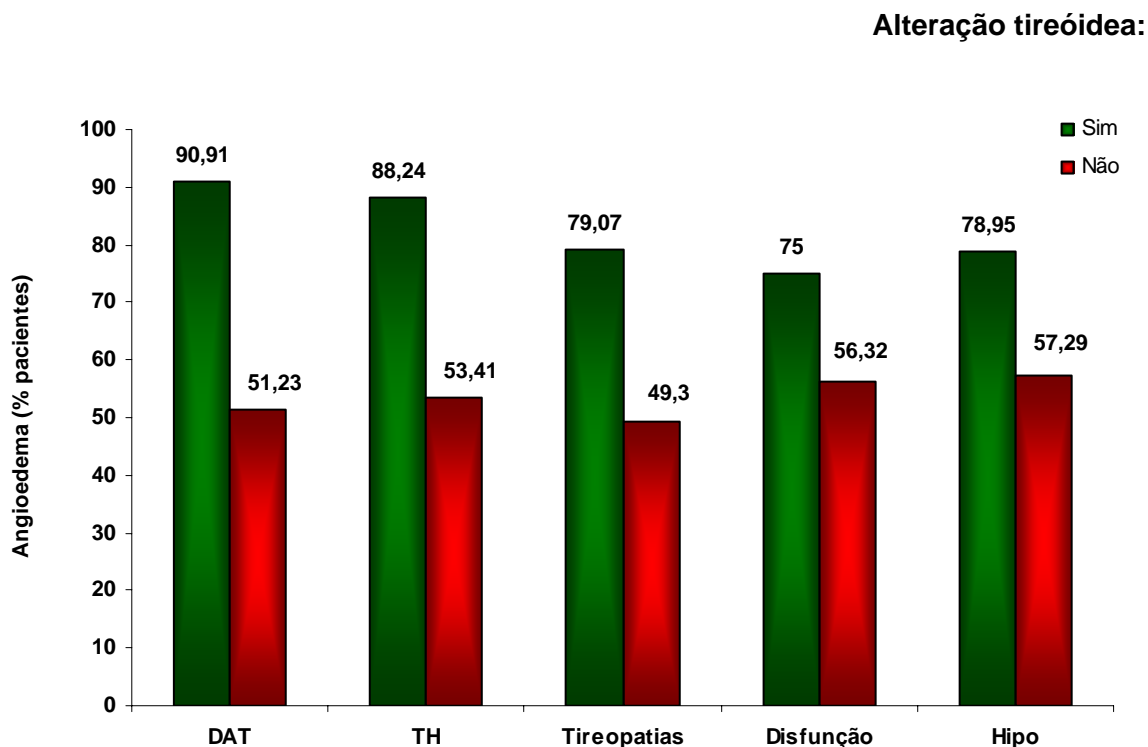


Figura 5. Distribuição percentual dos 115 pacientes, com e sem alteração tireóidea, que apresentaram angioedema (DAT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; Hipo: hipotireoidismo).

Os pacientes com DAT, TH, tireopatia no geral e disfunção apresentaram risco **16,2, 10,9, 7,5 e 4,7** vezes maior de angioedema do que os sem estas alterações tireóideas, respectivamente. Os pacientes com hipotireoidismo apresentaram 4,6 vezes mais risco de apresentarem angioedema. Contudo, este achado não foi estatisticamente significativo (Tabela 4).

Tabela 4. Estimativa de chances de 115 pacientes com UCI, com alterações tireóideas, apresentarem angioedema (intervalo de confiança de 95%).

Alteração tireóidea	OR	IC (OR;95%)
Doença autoimune	16,19	(2,07 – 126,86)*
Tireoidite de Hashimoto	10,85	(1,37 – 86,15)*
Tireopatia	7,53	(2,4 – 23,63)*
Disfunção	4,71	(1,30 – 17,09)*
Hipotireoidismo	4,64	(1,00 – 21,54)
Hipertireoidismo	3,28	(0,38 – 28,36)

* Estatisticamente significativo.

3. Discussão

No presente estudo, foram avaliados os dados de uma população com UCI e de um grupo controle, em relação à presença de doenças da glândula tireóidea.

No grupo UCI, predominou o gênero feminino (3,8 mulheres para cada homem) e a raça branca. Este dado é compatível com outros estudos onde, tanto a UCI quanto a DAT ocorrem preferentemente em mulheres^{68,68}, e a raça pode ser uma característica da distribuição étnica da região onde foi realizado o estudo. Neste contexto, a caracterização demográfica da população brasileira mostra-se complexa, por fatores históricos. Aliado a este fato, faltam relatos na literatura sobre os fatores raciais envolvidos no aparecimento da UCI⁶⁹. Observou-se que os pacientes eram jovens, com idade mediana de 36,5 anos, e comparável à relatada em outros estudos⁶⁹⁻⁷². No Brasil, Silves *et al.*, (2007) observaram que a UC ocorreu mais em mulheres que em homens (3:1) e que a idade média, nas mulheres foi de 35,3 anos e, nos homens, foi de 32,1 anos. UC ocorreu associada à angioedema em 51,8%⁷².

A frequência de tireopatias foi maior nos pacientes com UCI (37%) do que nos controles (21,3%). Na região, existe apenas um estudo da frequência de tireopatias, realizado por Pimenta *et al.*, em 2004. Tratou-se de estudo observacional, avaliando uma população proveniente do ambulatório geral do HC – FMB - Unesp, onde foram observadas frequência de alterações tireóideas em 38,7% dos pacientes e idade média de 54 anos⁵¹. Considerando-se o fato de que a prevalência das tireopatias aumenta com a idade^{46,47}, os achados do presente estudo não poderiam ser integralmente comparados com os de Pimenta *et al.*⁵¹.

As disfunções (hipertireoidismo e hipotireoidismo) foram observadas em 24,3% dos pacientes, enquanto, no grupo controle, em 8% e no trabalho de Pimenta *et al.*, em 18,7%⁵¹. A prevalência de disfunção tireóidea, relatada em pacientes com UCI, varia de 4 a 19%, segundo diferentes autores^{7,73}.

O hipotireoidismo foi a principal disfunção encontrada. Foi observado em 16,5% dos pacientes com UCI e em 8% dos controles. Este achado foi semelhante ao estudo supracitado⁵¹, que relatou 16% de casos. Vale ressaltar que a faixa etária mais avançada do estudo de Pimenta *et al.* predisporia a uma maior frequência de hipotireoidismo. Em outro estudo brasileiro, realizado no Rio de Janeiro, com 1220 indivíduos, foi observada prevalência de hipotireoidismo em 12,3% da população geral⁷⁴.

Observou-se uma maior frequência de hipertireoidismo nos pacientes com UCI em relação aos controles. As causas para este achado podem ser muitas. Considerando-se que a principal causa de hipertireoidismo é a DG, cuja etiologia é autoimune, poder-se-ia supor uma relação entre DAT e UCI. Contudo, não foi observada uma maior frequência de DAT nos pacientes com UCI. Além disso, dos 9 casos de hipertireoidismo, apenas quatro apresentavam o diagnóstico confirmado de DG. Uma hipótese aventada para a associação de UCI e hipertireoidismo seria o excesso hormonal. Níveis elevados de hormônios tireóideos, segundo a literatura, poderiam levar a distúrbios imunológicos, provavelmente por alteração de linfócitos T supressores⁷⁵, promovendo um desequilíbrio imunológico e consequentemente desencadeando doenças autoimunes. Estudos sugerem melhora da urticária com medicamentos antitireóideos, em pacientes com hipertireoidismo. Porém, em sua maioria, trata-se de relatos de casos ou com amostra pequena e sem grupo controle. Diversos autores discutem se a melhora da UCI associada ao hipertireoidismo decorre do controle medicamentoso da tireotoxicose, e sugerem maiores investigações⁷⁶⁻⁷⁸. Outra consideração a ser feita no estudo aqui apresentado, seria a natureza do grupo controle. Por serem pacientes provenientes de um ambulatório de cosmiatria, poder-se-ia inferir que os indivíduos estariam em bom estado geral, sem comorbidades e, particularmente, sem hipertireoidismo, cujas manifestações clínicas não passariam despercebidas.

Com relação às doenças nodulares, o presente estudo mostrou uma frequência de 3,48%, que foi menor do que o estudo de Pimenta *et al.* (26,7%)⁵¹. Supõe-se que a menor idade média também teve influência na

detecção de nódulos, uma vez que a prevalência destes aumenta nas maiores faixas etárias⁵¹. Porém, fator fundamental a influenciar nesta frequência, foi a realização sistemática de ultrassonografia nos pacientes de Pimenta *et al.*, exame que não foi realizado em todos os pacientes deste estudo.

A DAT foi observada em 19,1% dos pacientes, e no grupo controle a porcentagem foi de 17,3%. Este dado foi maior do que o encontrado por Feilbemann *et al.* (12,24%), avaliando pacientes com UCI, em Minas Gerais. No estudo de Feilbemann *et al.*, não foi avaliado o TRAb nos pacientes, fato que pode estar relacionado ao menor percentual de diagnóstico de DAT⁷¹. Comparando-se com a literatura, a porcentagem encontrada foi semelhante à relatada por diferentes autores, cujas prevalências variaram de 14% a 36%^{5,34,70,71}. Também em concordância com outros estudos⁵, a principal DAT observada foi a TH, que ocorreu em 14,78% dos pacientes. No estudo de Pimenta *et al.*, realizado neste serviço e com pacientes de ambulatório geral, a frequência de DAT, foi de 8,0%⁵¹, porcentagem inferior à do estudo aqui apresentado. Ainda no presente estudo, foi observado que os pacientes com UCI apresentaram uma frequência maior de TH, embora sem diferença estatística. Esta falta de significância sugere que a prevalência de TH em pacientes com UCI pode ser semelhante à população geral.

Corroborando esta hipótese, um estudo brasileiro realizado na grande São Paulo, com 829 indivíduos da população geral, avaliou a presença de tireoidite crônica por meio da medição dos autoanticorpos e da ultrassonografia, e encontrou porcentagens semelhantes às encontradas no presente estudo (17,6%)⁵⁰. Interessante ressaltar a grande porcentagem de mulheres pesquisadas, o que também ocorreu no presente estudo. Assim, as porcentagens de TH, aqui observadas foram semelhantes às encontradas na população geral, apesar de a porcentagem de mulheres encontradas nos dois estudos (84,6% e 79,1%, respectivamente) e das idades dos indivíduos (45 anos e 36,5 anos, respectivamente) serem diferentes.

A frequência dos anticorpos antiTPO e antiTG, nos pacientes com UCI (19,1%), foi semelhante à encontrada nos controles (17,3%). Mostrou-se

superior à relatada por Feibelmann *et al.* (12,24%)⁷¹ que, avaliando pacientes com UCI em Uberlândia – Minas Gerais, não encontrou associação com DAT. Neste contexto, as porcentagens de TH associada à UCI, em estudos nacionais, tendem a ser inferiores às relatadas em outros países. Romero *et al.* relataram frequência maior (36%)⁷⁰, em população sul-americana, assim como outros autores⁶⁹. Portanto, a maior frequência de DAT e/ou TH em pacientes com UCI não foi confirmada.

O angioedema ocorreu em uma porcentagem maior de indivíduos (60,9%), quando comparado com o estudo de Feibelmann *et al.*, os quais relataram frequência de 50%⁶⁹. Também foi superior a outros estudos da literatura, os quais mostram frequência de aproximadamente 40%¹. As causas para esta diferença permanecem a ser esclarecidas. Poder-se-ia supor que estariam associadas à grande frequência de DAT observada, em comparação com estudos norte-americanos que avaliaram a população geral (10%)⁷⁹. Com estas considerações, ressalta-se a relação entre a presença do angioedema, nos pacientes com UCI, e as diferentes alterações tireóideas, como DAT, TH, tireopatia em geral e disfunções tireóideas. Na literatura, não há consenso quanto a essa associação, embora diferentes autores tenham relatado que quadros mais graves, como é considerado o angioedema, sejam referidos quando a UCI se associe à DAT^{1,34,54}. Colaborando com esta hipótese, há relatos de melhora do angioedema isolado associado à DAT, com a reposição de levotiroxina³⁶ e também de alta prevalência de DAT em pacientes com angioedema hereditário⁸⁰. Contudo, Feibelmann *et al.* não encontraram esta associação⁷¹ e Verneuil *et al.* não observaram maior severidade da UC, considerando fatores como a frequência das crises e presença do angioedema⁵.

Por outro lado, estudo realizado por Toubi *et al.* verificou, em análise prospectiva de 139 pacientes, que tanto o angioedema quanto a presença de anticorpos antitireóideos tornaram o quadro da UC mais prolongado. No seguimento destes pacientes por cinco anos, a UC persistiu em 45% dos casos, quando associados à angioedema, e em 12% dos pacientes sem angioedema¹¹. Da mesma maneira, 52% dos pacientes com anticorpos

antitireóideos e 16% dos sem esses anticorpos ainda apresentavam o quadro de urticária. Entretanto, vale ressaltar que não houve avaliação da relação entre as duas manifestações, o que acaba prejudicando a comparação entre os dois estudos, uma vez que, no trabalho aqui apresentado, observou-se maior chance de angioedema na presença destes anticorpos.

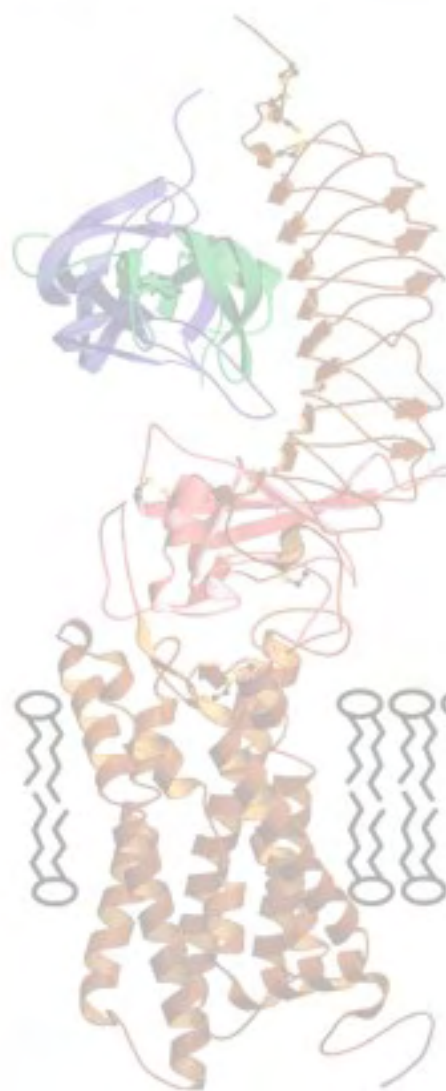
Os resultados do presente estudo sugerem que não houve um aumento de frequência de DAT e/ou TH nos pacientes com UCI, embora tenha sido observado um aumento da frequência de hipertireoidismo, disfunção e tireopatia em geral no grupo UCI, quando comparado ao controle. É importante ressaltar que tanto as tireopatias quanto as disfunções, podem ter sido influenciadas pela presença do hipertireoidismo. Este estudo ressalta a existência de relação entre as tireopatias, particularmente as DAT e, em especial a TH, com a UCI, uma vez que as primeiras aumentaram a chance de aparecimento do angioedema, o qual se considera a manifestação mais grave da UCI.

Conclusão

Concluiu-se que este grupo de pacientes com UCI apresentou maior frequência de hipertireoidismo, disfunção e tireopatia em geral, não mostrando aumento de frequência de TH e/ou DAT, em relação ao grupo controle. Observou-se chance aumentada de angioedema nos pacientes com TH, DAT, tireopatia e disfunção.

Capítulo 2

Estudo da positividade do teste do soro autólogo da pele e da expressão gênica do receptor de TSH, em pacientes com Urticária Crônica Idiopática (UCI) e Tireoidite de Hashimoto



1. Casuística e métodos

Para atingirem-se os objetivos 3.2.3 e 3.2.4:

1.1. Tipo de estudo

Realizou-se um estudo clínico com pacientes portadoras de UCI, associada ou não à TH, atendidas no ambulatório de alergia dermatológica do HC- FMB - Unesp, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB – Unesp (**Anexos 1, 2** - ofício número 341/2007).

1.2. Metodologia

1.2.1. Seleção dos pacientes

Dos 17 pacientes com UCI e TH, selecionados na primeira fase do estudo, 14 aceitaram participar da segunda fase. Concomitantemente, 15 pacientes com UCI sem TH aceitaram participar do estudo, totalizando 29 pacientes, todas do sexo feminino. Assim, foram considerados dois grupos formados pela presença ou ausência de TH. Este total foi considerado suficiente, estatisticamente, para o grau de segurança da técnica que foi utilizada para o estudo da expressão gênica do RTSH. Todos os participantes foram informados sobre o estudo, leram, compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O critério para o diagnóstico de UCI foi o mesmo descrito no Capítulo 1. O diagnóstico inicial de TH foi confirmado por novas dosagens dos níveis de anticorpos antiTPO e antiTG.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com UCI, acima de 18 anos de idade, com e sem TH, que não estivessem em uso de anti-histamínicos, nos últimos cinco dias, corticoesteróides ou outras drogas imunossupressoras, nos últimos dois meses^{7,21,37}.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com quadros de urticária-angioedema agudo, urticária física, urticária vasculite, os com UC de causa esclarecida, os que apresentavam outras doenças citadas no Capítulo 1 e aqueles em uso de anti-histamínicos, corticoesteróides ou imunossupressores.

1.2.2. Metodologia

Os dois grupos de estudo, UCI com TH e sem TH, foram submetidos a exames físico geral e dermatológico completo. O protocolo de avaliação continha dados referentes à identificação e caracterização das pacientes, como, idade, sexo e raça referida; dosagem sérica de TSH, T₄-L, antiTPO e antiTG (**Anexo 4**).

Nos dois grupos, foram realizadas coletas de sangue para novas dosagens de T₄-L, TSH, antiTPO e antiTG, e para realização do TSSA. Após as mensurações do TSSA, realizaram-se biópsias das pápulas (área de eritema e edema) provocadas pelo teste e da pele sã (controle negativo), de todos os pacientes (com teste positivo ou negativo). Nestas amostras, quantificou-se a expressão gênica do RTSH.

Variáveis

Foram consideradas variáveis: idade, raça referida, níveis de TSH, T₄-L, anticorpos antiTPO e antiTG, diâmetro e área das urticas formadas pelo TSSA e a expressão gênica do RTSH, por reação de cadeia de polimerase (PCR) em tempo real, nas biópsias de pele.

Medições dos autoanticorpos e dos hormônios tireoidianos

O T₄-L e o TSH basal foram dosados por quimioluminescência, com valores de normalidade entre 0,70 - 1,48 ng/dL e 0,35 - 4,94 µIU/mL, respectivamente. O antiTPO e o antiTG também foram dosados por quimioluminescência e considerados normais quando menores do que 5,61 UI/mL e 14,4 UI/mL, respectivamente (aparelho Architect, Abbott). Todos os exames foram realizados no laboratório clínico HC - FMB, em um único momento e por um único técnico.

Realização do TSSA

Para a realização do TSSA, foram coletados 5 mL de sangue de veia periférica (região cubital) com *vacutainer* (BD Vacutainer Safety-lok, EUA) com *butterfly* de medidas 0,8 por 19 mm por 178 mm, em tubo a vácuo (marca Vacuette), com gel ativador. Após centrifugação do sangue por 10 minutos, foram aspirados 0,05 mL do soro resultante e injetados, intradermicamente, no antebraço contralateral ao da realização da coleta (a 5 cm da fossa cubital), com seringa e agulha de insulina, de 8mm de comprimento (5/16) e 0,3 mm de calibre (BD *ultra fine*TMII, Becton Dickimsom and Company, Nova Jersey, EUA). A leitura da pápula, conseqüente à injeção do soro autólogo, foi realizada após 40 minutos e o resultado comparado com a injeção de soro fisiológico 0,9% (SF). Este foi injetado, intradermicamente a, pelo menos, 5 cm de distância do local do soro autólogo. O TSSA foi considerado positivo quando a diferença entre o diâmetro das duas pápulas (TSSA e SF) foi maior que 1,5 mm^{37,40,81}. Todos os testes foram realizados pelo pesquisador principal (Figura 1-**Anexos 5 e 6**).

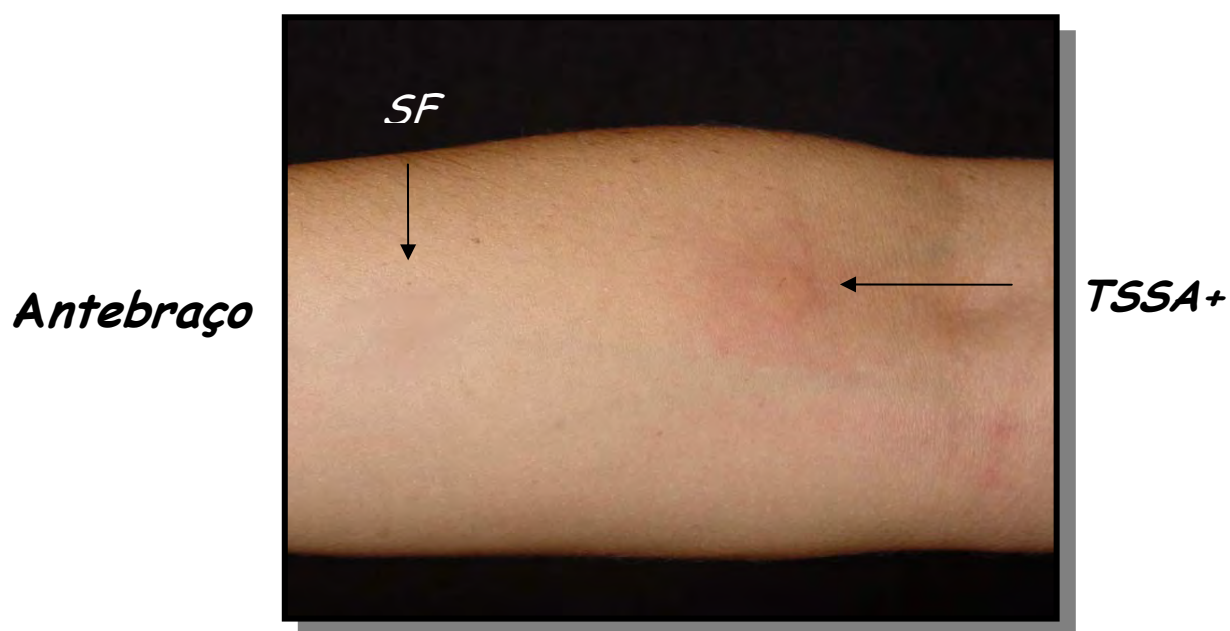


Figura 1. Teste do soro autólogo de pele (TSSA) positivo e controle negativo com soro fisiológico.

Os limites das pápulas foram medidos (Figura 2), considerando-se os maiores diâmetros perpendicular, vertical e horizontal, numa escala milimétrica, por meio de um paquímetro. Com base nestes diâmetros, foram calculadas a área das lesões, em mm^2 , segundo a fórmula: $\text{área} = \text{Pi} (\text{diâmetro vertical}/2) \times (\text{diâmetro horizontal}/2)$, e a média $(\text{diâmetro vertical} + \text{diâmetro horizontal})/2$.

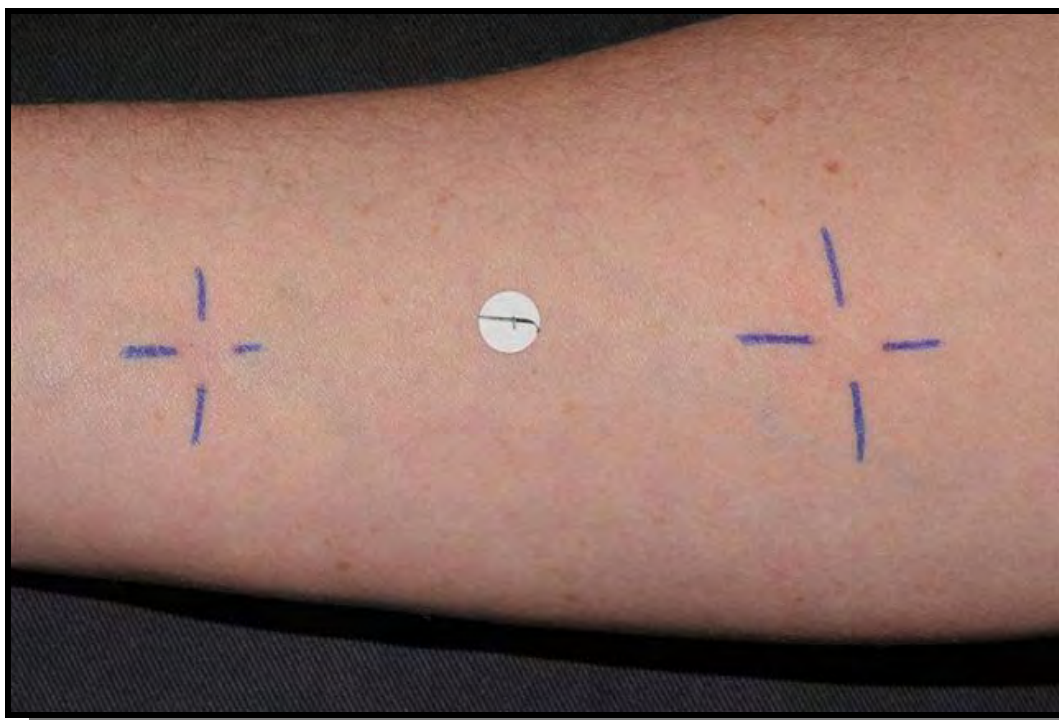


Figura 2. Técnica de medida do Teste do soro autólogo de pele (TSSA) positivo e do controle negativo com soro fisiológico.

Biópsia da pele

Realizou-se biópsias da pápula do TSSA e de pele sã. Esta última foi realizada a uma distância de 5cm do teste. As biópsias consistiram de retirada de fragmentos de pele, por *punch* de 4mm de diâmetro, após antissepsia e anestesia local com lidocaína 2% e adrenalina 1:1000. Os fragmentos foram colocados em frascos secos e mantidos em nitrogênio líquido, para posterior estudo da expressão gênica do RTSH nos tecidos.

Quantificação da expressão gênica do RTSH

A quantificação da expressão gênica do RTSH foi realizada no laboratório de biologia molecular do departamento de Clínica Médica – FMB - Unesp. A técnica utilizada foi a quantificação relativa e absoluta, por PCR em tempo real e constou de três fases, descritas abaixo:

1- Extração do ácido ribonucleico (RNA)

A amostra do fragmento de pele congelada foi homogeneizada em aparelho Polytron (Ika Ultra Turrax[®] T25 Basic, Wilmington, NC, USA) após adição de 300 µL de TRIzol[®] (Invitrogen Brasil, São Paulo). O TRIzol[®], solução monofásica de fenol e guanidina isotiocianato, tem como finalidade manter a integridade do RNA durante a lise celular que ocorre no processo de homogeneização.

A amostra homogeneizada foi transferida para um tubo de 1,5 mL e incubada à temperatura ambiente durante 5 minutos, para permitir a completa dissociação do complexo núcleoproteico. Em seguida, adicionaram-se 60 µL de clorofórmio (Merck KGaA, Damstadt, Germany) e a amostra foi agitada, manualmente, com vigor por 15 segundos e incubada por 3 minutos à temperatura ambiente. Após essa segunda incubação, o material foi centrifugado (Eppendorf Centrifuge 5804R, Hamburg, Germany), a 12.000 x g durante 15 minutos a 4 °C. Este processo separou a amostra em três fases: a) uma inferior, de fenol-clorofórmio e de coloração rosada, contendo DNA; b) uma interfase branca com proteínas; e c) uma fase superior, aquosa, incolor, contendo RNA.

A porção de RNA foi transferida para um tubo de 1,5 mL; a seguir, adicionaram-se 150 µL de álcool isopropílico (Merck KGaA, Damstadt, Germany); a amostra foi, então, agitada manualmente 10 vezes por inversão, incubada por 2 horas a -20 °C e, posteriormente, centrifugada a 12.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Após o descarte do sobrenadante, o precipitado de RNA é visualizado como um gel esbranquiçado e semitransparente "pellet". Este foi lavado com 300 µL de álcool etílico 75% (Merck KGaA, Damstadt, Germany) e centrifugado a 10.000 x g por 5 minutos a 4 °C. Após o álcool etílico ser descartado, o "pellet" foi seco por 10 minutos à temperatura ambiente. O sedimento de RNA foi diluído em 5 µL de água ultrapura e incubado por 10 minutos a 60 °C em banho-maria (Fanem 100, São Paulo,

Brasil); este procedimento tinha como finalidade inativar a possível presença de RNase.

O RNA foi analisado com auxílio de um espectrofotômetro (GeneQuantTM RNA/DNA Calculator, Amersham Pharmacia Biotech, Cambridge, England) pela sua absorvância em 260 nm. A pureza do RNA foi constatada pela razão das absorvâncias em 260/280 nm. As amostras cujas razões foram inferiores a 1,6 foram descartadas por apresentarem contaminação por proteínas. A concentração do RNA foi quantificada de acordo com a relação:

$$[\text{RNA}] = A_{260} \times 40 \times 70$$

[RNA] = concentração de RNA ($\mu\text{g/ml}$)

A_{260} = Absorvância em densidade óptica em 260 nm

40 = fator de conversão (1 unidade de densidade óptica \approx 40 $\mu\text{g/ml}$ RNA)

70 = fator de diluição

Para verificar a integridade do RNA, amostras de 1 μL do RNA total foram diluídas em 8 μL de água ultrapura e 1 μL de corante (Orange G, Acros Organics, New Jersey, USA), aplicadas em gel de agarose 1% (0,3 g agarose, 30 mL de TAE Buffer 1x, 3 μL de brometo de etídio) e submetidas a uma voltagem de 80 mV (Power Pac BasicTM Bio-Rad, Hercules, CA, USA) por 20 minutos. A integridade do RNA foi constatada pela visualização das bandas de RNA ribossômico, 28S e 18S, e ausência de rastros do RNA no gel. As amostras que se mostraram íntegras foram utilizadas como substrato para a transcrição reversa.

2- Transcrição reversa do RNA (RT)

Transcrição reversa é um processo que converte as moléculas do RNA em ácido desoxirribonucléico complementar (cDNA). As amostras do RNA do músculo cardíaco foram submetidas à transcrição reversa pela ação da enzima *transcriptase reversa*, utilizando-se o kit *SuperScript II First-Strand Synthesis System for RT-PCR*[®] (Invitrogen, São Paulo, Brasil). As amostras utilizadas no experimento foram incubadas em termociclador (Mastercycler[®] Gradient, Eppendorf, Hamburg, Germany). Inicialmente, uma mistura contendo 1 ug/ μ L de RNA total, 1 μ L de *dNTP mix* 10 mM, 1 μ L de random hexamers (50 ng/ μ L) e 7 μ L de H₂O DEPC (dietil pirocarbonato) foi incubada durante 5 minutos a 65 °C. A seguir, após adição de 9 μ L de uma solução contendo, 2 μ L de tampão RT 10x, 4 μ L de MgCl₂ 25 mM, 2 μ L de DTT 0,1 M e 1 μ L de inibidor de RNase, *RNaseOUT*[®], a mistura foi incubada por 2 minutos a 25°C. Após o acréscimo de 1 μ L da enzima *SuperScript II*[®], procedeu-se à nova incubação por 10, 50 e 15 minutos a 25 °C, 42 °C e 70 °C, respectivamente. Após adição de 1 μ L de RNase H, a solução foi incubada por 20 minutos a 37 °C.

Para checar a qualidade da transcrição reversa, foram empregados dois métodos: 1) controle positivo: o kit utilizado contém um RNA transcrito a partir do gene da cloranfenicol acetiltransferase e *primers* controles A e B. Esses primers, na reação em cadeia da polimerase, geram um produto de 500 pares de base (pb); 2) controle negativo: para comprovar a ausência de DNA genômico residual, uma amostra de RNA foi submetida à reação de RT, porém, a enzima *SuperScript II*[®] foi substituída por 1 μ L de H₂O DEPC. Esse produto foi utilizado nas reações de PCR e a ausência de DNA genômico residual foi confirmada pela ausência de produtos de amplificação.

3- PCR em tempo real

O PCR em tempo real foi realizado com ensaios prontos (Applied Biosystems, CA, USA) contendo sonda TaqMan MGB (FAM), *primers* específicos e com as amostras em duplicatas. A identificação dos ensaios está apresentada no Quadro 2. O sistema TaqMan utiliza uma sonda fluorescente que permite a detecção de um produto específico da PCR conforme seu acúmulo durante os ciclos da reação. A sonda é constituída por um corante *reporter* fluorescente na extremidade 5' e um corante *quencher* (silenciador) na extremidade 3'. Enquanto a sonda está intacta, a proximidade do *quencher* reduz a fluorescência emitida pelo corante *reporter* através da transferência de energia por ressonância de fluorescência. A sonda se anela à sequência antes dos *primers* e é clivada por meio da atividade da nuclease 5' da Taq DNA polimerase enquanto o *primer* é estendido. A clivagem da sonda separa o corante *reporter* do corante *quencher*, aumentando o sinal da fluorescência emitida pelo corante *reporter*. A fluorescência foi monitorada em tempo real com um aparelho *StepOne Plus* (Applied Biosystems, CA, USA). As amostras foram normalizadas pelo controle interno *Ciclofilina* e o cálculo da quantificação da expressão gênica do RTSH foi realizada pelo método $2^{-\Delta\Delta CT}$, conforme manual do fabricante.

Quadro 1. Ensaios utilizados para PCR em Tempo Real

Gene	Ensaios
RTSH*	01053846_m1
Ciclofilina	99999904_m1

* RTSH: receptor de tireotrofina.

1.3. Análises realizadas

Os grupos com TH e sem TH foram comparados quanto a: idade, raça referida, níveis séricos de TSH, T₄-L, antiTPO e antiTG, diâmetros horizontal e vertical, média e área das pápulas do TSSA, percentual de pacientes com TSSA positivo. Estes grupos (com e sem TH) também foram comparados quanto a expressão gênica do RTSH (relativa) quantificada na pápula do TSSA.

No grupo com TH, foi comparada a expressão gênica do RTSH na pápula provocada pelo TSSA, em relação à pele sã do mesmo paciente (quantificação relativa).

Estudou-se ainda a correlação entre a expressão absoluta do RTSH na urtica provocada pelo TSSA, e idade, diâmetros vertical e horizontal, média e área do TSSA, níveis séricos de TSH, T₄-L, antiTPO e antiTG.

Análise estatística

Para comparação entre os grupos, todo o procedimento analítico foi realizado considerando o nível de 5% de significância e 80% do poder de teste estatístico para a precisão desejada na comparação.

Em relação aos dados clínicos e laboratoriais (tabela 1), às medidas das reações cutâneas ao teste do soro autólogo da pele (tabela 2) e a expressão absoluta e relativa do receptor de TSH (tabela 4), utilizou-se o teste paramétrico t de Student, para grupos independentes e o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A opção pelo procedimento paramétrico sempre foi utilizada se a variável biológica considerada apresentava aderência à distribuição normal de probabilidade (distribuição gaussiana) e, caso essa propriedade não estivesse presente, a opção utilizada foi a não paramétrica⁸². Os resultados destes testes foram apresentados, quando paramétricos, como média e desvio padrão e, quando não paramétrico, como mediana e valores mínimo e máximo.

Quanto à comparação da expressão relativa do RTSH, na pápula provocada pelo TSSA e na pele sã, utilizou-se o teste t de Student para amostras dependentes⁸².

Para o estudo da associação entre TSSA e UCI, foi utilizado o teste de Goodman para contrastes entre e dentro das populações multinominais.

Quanto ao estudo da associação entre as variáveis quantitativas, utilizou-se o coeficiente de correlação linear de Pearson, como medida paramétrica, e o coeficiente linear de Spearman, como medida não paramétrica⁸².

2. Resultados

Os grupos com e sem TH não diferiram quanto à idade, raça referida e níveis séricos de TSH e T₄-L. Porém, os níveis de anticorpos antiTPO e antiTG foram significativamente maiores no grupo com TH (Tabela 1 e **Anexos 5 e 6**).

Tabela 1. Dados clínico-laboratoriais de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem tireoidite de Hashimoto (TH).

Dados clínico-laboratoriais	Grupo		Valor -p
	Com TH N = 14	Sem TH N = 15	
Idade (anos)*	50,00 (21,00 - 64,00)	45,00 (22,00 - 65,00)	> 0,05
Raça referida branca n (%)	13 (92,9)	14 (93,3)	> 0,05
TSH (mUI/ mL)*	1,07 (0,02 - 13,56)	1,37 (0,47 - 3,55)	> 0,05
T ₄ -L (ng/dL)**	1,21 ± 0,22	1,10 ± 0,09	> 0,05
Antitireoperoxidase (UI/mL)*	414,50 (0,21 - 1000,00)	0,34 (0,16 - 4,09)	< 0,05
Antitireoglobulina (UI/mL)*	15,45 (1,85 - 1000,00)	1,44 (0,57 - 7,84)	< 0,05

* Mediana (valor mínimo-valor máximo); teste de Mann Whitney. ** Média e desvio-padrão; teste t de Student.

Em todas as medidas de reação ao TSSA, o grupo com TH apresentou medidas significativamente maiores em relação ao sem TH (p< 0,05) (tabela 2 e **Anexos 5 e 6**).

Tabela 2. Medidas da reação cutânea ao teste do soro autólogo da pele (TSSA)*, nas pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem tireoidite de Hashimoto (TH).

Medidas da reação ao TSSA (mm)	Grupo		Valor- p
	Com TH n = 14	Sem TH N = 15	
Vertical	11,07 ± 1,64	9,80 ± 1,57	< 0,05
Horizontal	10,50 ± 1,29	9,33 ± 1,35	< 0,05
Média	10,79 ± 1,37	9,57 ± 1,36	< 0,05
Área (mm ²)	369,62 ± 87,71	291,81 ± 82,86	< 0,05

* Média e desvio padrão; teste t de Student para amostras independentes.

No grupo com TH, o percentual de pacientes com TSSA positivo foi significativamente maior que o com teste negativo, enquanto, no grupo sem TH, não se verificou diferença significativa. Dos casos com TSSA positivo, a maioria era do grupo com TH ($p < 0,05$), enquanto, dos pacientes com teste negativo, a maioria era do grupo sem TH (Tabela 3).

Tabela 3. Percentual de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e teste do soro autólogo da pele (TSSA) positivo, nos grupos com e sem tireoidite de Hashimoto (TH)*.

TSSA	Grupo		Valor-p (Com e sem TH)
	Com TH n = 14 (%)	Sem TH N = 15 (%)	
Positivo	12 (85,71)	6 (40,00)	< 0,05
Negativo	2 (14,21)	9 (60,00)	< 0,05
Valor-p (TSSA positivo X TSSA negativo)	< 0,01	> 0,05	

*Teste de Goodman.

A expressão gênica absoluta e relativa do RTSH foram significativamente maiores no grupo com TH, quando comparado com o sem TH (Tabela 4, Figuras 3 e 4), tanto no TSSA como na pele sã.

Tabela 4. Expressão gênica absoluta e relativa do receptor de TSH (RTSH), em pele sã e em pápula provocada pelo teste do soro autólogo da pele (TSSA), em pacientes com urticária crônica idiopática, com e sem tireoidite de Hashimoto (TH)*.

Expressão	Grupo		Valor- p
	Com TH n = 14	Sem TH N = 15	
Absoluta (TSSA)	0,00302 ± 0,00079	0,00211 ± 0,00054	< 0,05
Relativa (TSSA)	1,47 ± 0,38	1,00 ± 0,29	< 0,001
Relativa (pele sã)	1,58 ± 0,36	1,00 ± 0,27	< 0,001

*Média e desvio padrão; teste t de Student para amostras independentes.

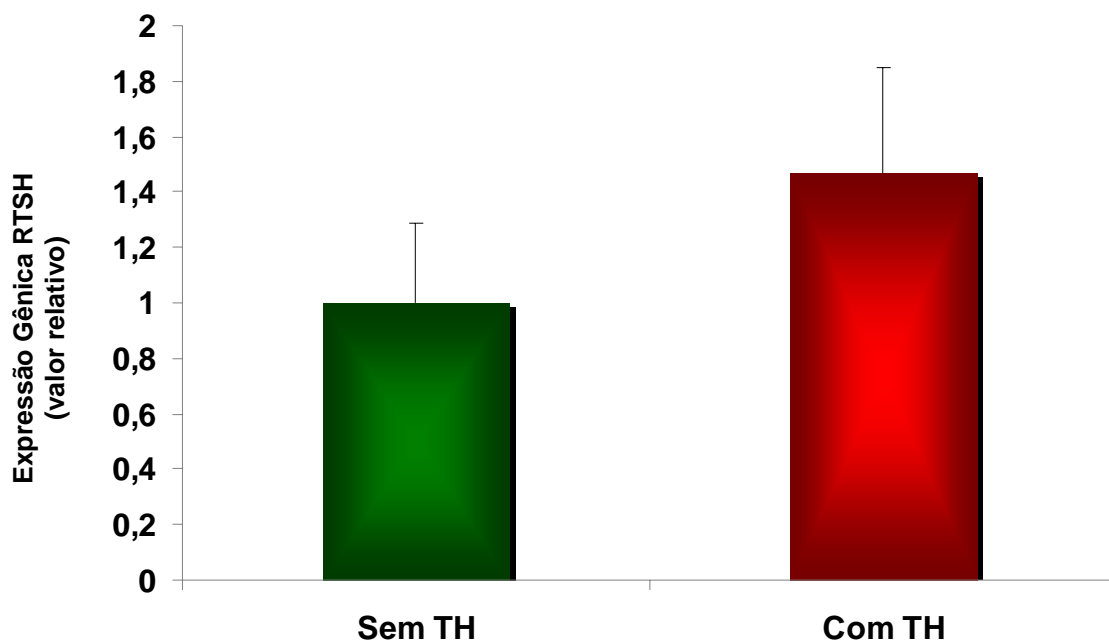


Figura 3- Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH) na pápula do TSSA, em pacientes com e sem tireoidite de Hashimoto ($p < 0,001$).

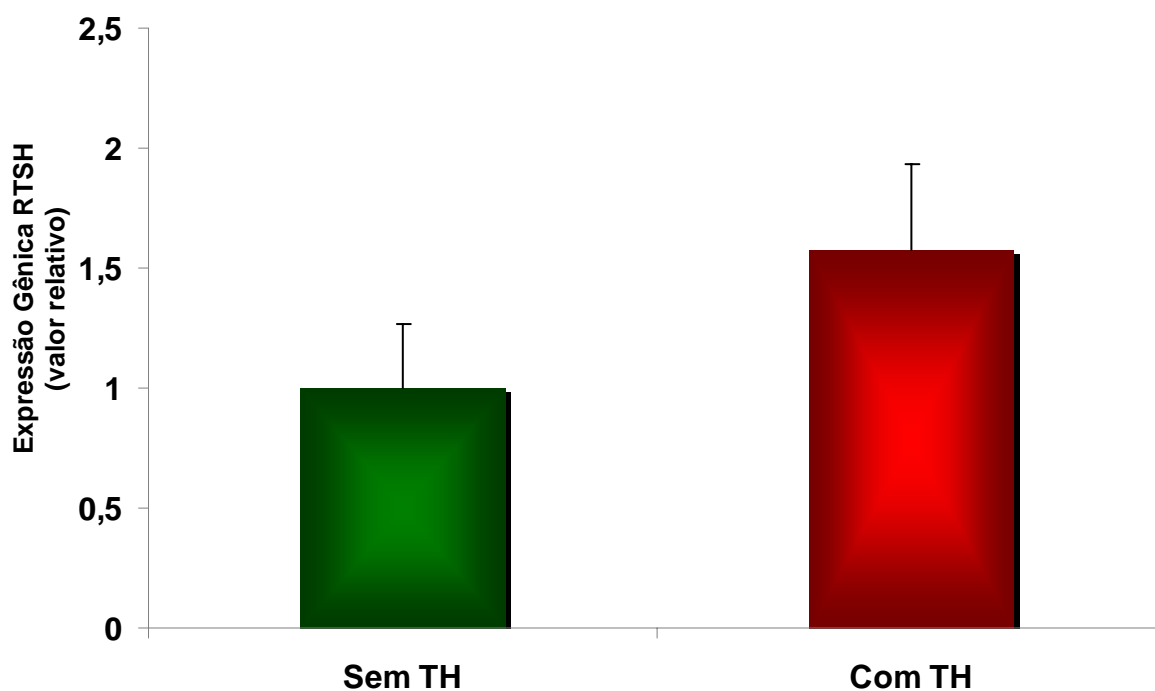


Figura 4- Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH) na pele sã, em pacientes com e sem tireoidite de Hashimoto ($p < 0,001$).

Nos pacientes com TH, a expressão gênica do RTSH foi significativamente maior na pápula do TSSA do que na pele sã (Tabela 5 e Figura 5).

Tabela 5. Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH), na pápula provocada pelo teste do soro autólogo (TSSA) e na pele sã, em pacientes com urticária crônica idiopática e Tireoidite de Hashimoto (TH)*.

	Pacientes com TH		Valor- p
	TSSA	Pele sã	
Expressão gênica relativa do RTSH	1,36 ± 0,36	1,00 ± 0,23	< 0,01

*Média e desvio padrão; teste t de Student para amostras dependentes.

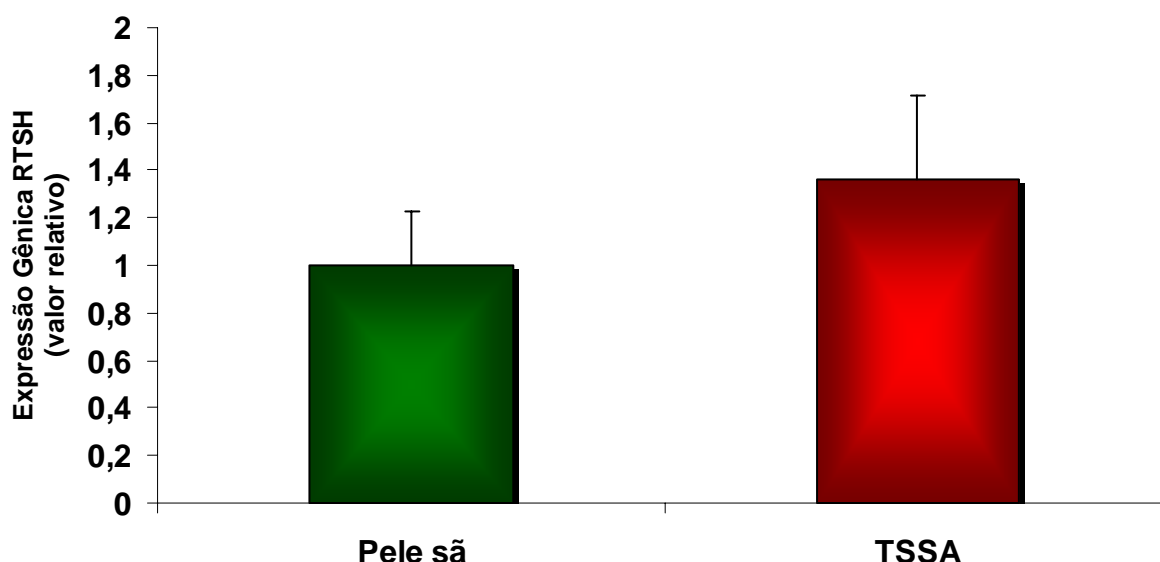


Figura 5- Expressão gênica relativa do receptor de TSH (RTSH) na pápula provocada pelo teste do soro autólogo (TSSA) e na pele sã, em pacientes com urticária crônica idiopática e tireoidite de Hashimoto (TH) ($p < 0,01$).

Observaram-se correlações positivas entre a média e as medidas vertical e horizontal do TSSA; a área do TSSA e TSSA vertical, horizontal e média; os níveis de antiTPO e a área do TSSA; os níveis de antiTG e de antiTPO; a expressão gênica absoluta do RTSH e os níveis de antiTG. Foi observada correlação negativa entre os níveis de TSH e T_4 -L (Tabela 6).

Tabela 6. Medidas de associação linear entre as variáveis clínicas, laboratoriais, as respostas ao teste do soro autólogo (TSSA) e a expressão gênica do receptor de TSH, em pacientes com urticária crônica idiopática.

Variável	Idade*	TSSA vertical	TSSA horizontal	Média do TSSA	Área do TSSA	TSH*	T4-L	Anti TPO	Anti TG	Expressão absoluta do RTSH
Idade*	-	0,330	0,112	0,244	0,232	-0,249	0,160	-	-	0,227
TSSA vertical	p>0,05	-	0,786	0,955	0,945	0,104	0,176	-	-	0,222
TSSA horizontal	p>0,05	p < 0,001	-	0,934	0,937	0,220	0,080	-	-	0,087
Média do TSSA	p>0,05	p < 0,001	p < 0,001	-	0,996	0,166	0,140	0,351	0,062	0,169
Área do TSSA	p>0,05	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	-	0,182	0,157	0,389	0,051	0,157
TSH*	p>0,05	p > 0,05	P > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-	-0,479	0,362	-0,026	-0,115
T4-L	p>0,05	p > 0,05	P > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	-	0,248	0,176	0,208
AntiTPO	-	-	-	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-	0,452	0,127
AntiTG	-	-	-	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	-	0,426
Expressão gênica absoluta do RTSH	p>0,05	p > 0,05	P > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	-

*Correlação de Spearman (não paramétrica). Correlação de Pearson (paramétrica) foi utilizada para as demais variáveis.

3. Discussão

A complexa relação entre a pele e a tireoide é motivo de estudos há décadas sem, contudo, que os mecanismos envolvidos estejam esclarecidos. Sabe-se que os hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) alteram a arquitetura e a homeostase da pele. Afetam, particularmente, a diferenciação da epiderme fetal, a formação de barreira cutânea, o crescimento dos cabelos, a produção sebácea, a cicatrização de feridas, o consumo epidérmico de oxigênio, a proliferação de queratinócitos e a expressão gênica de queratina⁶⁴.

A associação de disfunção tireóidea e algumas dermatopatias têm sido relatadas. O hipotireoidismo foi relacionado, por exemplo, ao crescimento tumoral do melanoma cutâneo⁶³. Na UCI, a ocorrência de hipotireoidismo autoimune também é referida, particularmente associado à TH e, quando presente, confere quadro mais grave, menos responsivo ao tratamento convencional com anti-histamínicos e que pode responder à levotiroxina ou imunossuppressores^{1,7,11,34,35}.

Em pacientes tireopatas, entretanto, nem todas as alterações de pele podem ser explicadas, exclusivamente, pelos níveis de hormônios tireoideos⁷⁶ ou pela autoimunidade tireoidiana. A interrelação pele-tireoide mostrou ser mais intensa quando, recentemente, foi descrita a transcrição de RTSH em células da pele humana, sugerindo que a epiderme normal poderia representar uma fonte extra-hipofisária e um alvo (possivelmente indireto) de sinalização do TSH^{61-63,65,66,83}.

A UCI representa uma enfermidade frequente, de diagnóstico etiológico complexo. Considerando-se que um percentual significativo apresenta etiologia autoimune^{8,37}, a dosagem de autoanticorpos seria uma abordagem indicada. Entretanto, a detecção dos anticorpos envolvidos é de difícil execução. Testes *in vitro* são restritos à alguns laboratórios de pesquisa, são dispendiosos, não são comercializados e também apresentam divergência de resultados, dependendo dos métodos utilizados (funcional e imunoensaio)³⁷. Estudos *in vitro* demonstram que o TSSA, ou o teste *in vivo*, poderia ser utilizado como um

indicador de autoimunidade, sendo mais facilmente exequível, apesar de apresentar especificidade e sensibilidade em torno de 80%⁸⁴.

Frente ao exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a TH e a UCI, por meio da avaliação do TSSA, e analisar a expressão gênica do RTSH, na pele de pacientes com UCI e TH.

Foram avaliadas 29 pacientes femininas, a maioria (93,1%) branca, portadoras de UCI, as quais foram divididas em dois grupos: com TH e sem TH. Apresentavam idades entre 21 e 65 anos, com idade mediana de 45,5 anos, faixa etária semelhante à do estudo de Saab *et al.* (2006)⁸⁵. Outros estudos, avaliando pacientes com UCI e TH, apresentavam idade média inferior, entre 35 e 40 anos de idade^{7,40,43}.

Os grupos com TH e sem TH não diferiram quanto aos níveis médios de T₄-L e medianos de TSH. Entretanto, observou-se uma variação mais ampla dos níveis de TSH, no grupo com TH, enquanto o grupo sem TH se manteve dentro dos padrões normais para a técnica utilizada. Esta poderia ser considerada uma limitação do presente estudo, uma vez que os níveis de TSH poderiam influenciar na resposta do TSSA. Porém, em ambos os grupos, os níveis, tanto de TSH quanto de T₄-L, não apresentaram correlação com as diferentes medidas do teste cutâneo. Vários estudos associam a diminuição dos níveis de TSH, com o uso de levotiroxina, à melhora da urticária. Aversano *et al.* (2005), investigando a eficácia da levotiroxina em mulheres com UC e DAT, hipo ou eutireóideas, relataram melhora das crises de urticária, depois de 12 semanas de tratamento⁸⁶. Estes autores sugerem que o efeito estimulador do TSH produz alteração na resposta imune e tolerância, nos pacientes com DAT, concordando com outros autores^{70,86}. Rumblyrt *et al.*, em 1995, avaliando pacientes com autoimunidade tireoidiana e UC, também observaram remissão dos sintomas após quatro semanas de terapia com levotiroxina. Com a interrupção do tratamento, as lesões reapareceram em alguns deles, não reaparecendo em pacientes com UC sem autoimunidade tireoidiana³⁶. Assim, os autores questionaram se o mecanismo responsável pela melhora dos pacientes não seria a supressão da estimulação crônica da tireoide e de sua

inflamação, mediados pelos altos níveis de TSH³⁶. Apesar destes relatos, demonstrando melhora do quadro da UCI, tanto no paciente hipotireóideo como eutireóideo com levotiroxina, não há consenso sobre os níveis do TSH a serem atingidos com o tratamento. O consenso está em investigar e acompanhar a função tireoidiana em todos os pacientes com UCI e que TH pode ser um marcador para a etiologia autoimune da UCI³⁵.

Neste estudo, os níveis de antiTPO e antiTG encontravam-se elevados no grupo com TH e, como era de se esperar, mantiveram-se dentro da normalidade no grupo sem TH. Na literatura, a TH apresenta positividade para antiTPO em cerca de 90% dos casos e para antiTG em 80% dos pacientes⁴⁹. Verneuil *et al.* (2004), estudando grupos com UC, com doença tireoidiana e indivíduos saudáveis, observaram que a frequência de autoanticorpos foi maior nos pacientes com UC que nos saudáveis. Os pacientes com autoanticorpos apresentavam TSH dentro da normalidade, embora o método utilizado tenha considerado o nível de corte de 15 IU/mL, o qual se encontra elevado em relação aos valores de referência atuais. Os autores concluem que houve significativa associação entre UC e DAT⁵.

Observou-se que todas as medidas da pápula, provocada pelo TSSA, foram maiores no grupo com TH do que no sem TH. Na literatura, há escassos estudos com relação às medidas discriminadas (vertical, horizontal, média e área) do TSSA, sendo que a maioria se detém na positividade ou negatividade do teste. Para esta avaliação, grande parte dos autores se restringe a dar a média das medidas vertical e horizontal e considerar positivos os casos onde essa média seja maior ou igual a 1,5mm, em relação à pápula provocada pela injeção intradérmica de soro fisiológico^{11,40,87-91}. Grattan *et al.* (1991) consideraram a área do TSSA como medida de positividade, mas esses autores não estudaram a sua correlação com a autoimunidade da tireoide^{92,93}. Da mesma forma, Sabroe *et al.* (1999) observaram maior diâmetro, volume, eritema da pápula e eritema reflexo em pacientes com UCI do que em indivíduos saudáveis⁸⁷. Foi encontrado apenas um estudo que relacionou medidas do TSSA à TH. Este foi o realizado por Saab *et al.* (2006), os quais compararam, em indivíduos com UCI e controles normais, a positividade para

antiTPO e antiTG e o resultado do TSSA. Os referidos autores observaram níveis médios de autoanticorpos antitreóideos e médias dos diâmetros das pápulas do teste maiores, nos casos com UCI do que nos controles, sugerindo uma relação entre a autoimunidade tireóidea e o diâmetro do TSSA⁸⁵. Não foram encontrados outros estudos avaliando e discriminando as medidas das pápulas do TSSA em indivíduos com UCI, com ou sem TH associada.

No presente estudo, o percentual de pacientes com TSSA positivo foi significativamente maior no grupo com TH (85,7%), sugerindo relação com autoimunidade tireoidiana, conforme relatado anteriormente^{7,45,90}. Concordante com estes achados, Gaig *et al.* (2000) observaram 55,6% de positividade do TSSA em pacientes com UCI e autoimunidade tireóidea. Entretanto, o estudo não incluiu indivíduos controle⁷⁷. Saab *et al.* (2006) também relataram maior positividade para autoanticorpos tireoidianos e para TSSA, em pacientes com UCI, incluindo comparação com grupo controle⁸⁵. De forma similar ao presente estudo, Fusari *et al.* (2005), avaliando pacientes com UCI, observaram TSSA positivo em 86,7% e 8% dos pacientes com e sem TH, respectivamente (diferença significativa)⁴⁰. Por outro lado, Mozena *et al.* (2010) relataram positividade do teste em 66,6% dos casos com UCI e TH e em 63,6% dos sem TH, sem diferença entre os grupos⁴³.

Neste estudo, a correlação positiva entre a área do TSSA e os níveis de antiTPO, reforça a relação entre autoimunidade tireóidea e UCI. Não foram encontrados estudos relacionando a área do teste com os níveis de autoanticorpos tireoidianos. O' Donnell *et al.* (2005) observaram que o principal fator a influenciar na positividade para o anticorpo antimicrosomal, denominação antiga do antiTPO, seria a positividade do TSSA⁷.

Apesar dos vários estudos citados, vale ressaltar que muitos dos mesmos não apresentam metodologias semelhantes às utilizadas nesta pesquisa. Alguns foram realizados com grupos de UC, sem especificação da causa, enquanto outros excluíram urticárias físicas e vasculíticas⁷. Outros compararam o TSSA com testes *in vitro*, com infiltrado inflamatório ou com marcadores imunoistoquímicos^{38,93}. Pontos críticos a se considerar seriam a

não padronização do TSSA, quanto ao tempo de leitura, quantidade de soro autólogo injetada, diferentes critérios de positividade em relação à pápula resultante e o tempo de suspensão do anti-histamínicos.

A expressão gênica do RTSH foi maior no grupo com TH, no local do TSSA e na pele sã. Neste contexto, o TSH chamou a atenção de pesquisadores depois dos relatos de que o RTSH é transcrito e traduzido tanto em células de pele em cultura quanto *in situ*⁶³, introduzindo o conceito de que a pele poderia ser um órgão-alvo periférico, não convencional, regulado pelo TSH^{65,83}. O RTSH foi detectado, inicialmente, por análise imuno-istoquímica, na pele de pacientes com mixedema pré-tibial^{61,62}, na derme, próximo à hipoderme, em células semelhantes a fibroblastos⁶⁴. Cianfarani *et al.* (2010) mostraram a presença de RNA mensageiro e proteína do RTSH em queratinócitos e fibroblastos da pele⁶⁴, suscitando o questionamento se a estimulação do RTSH cutâneo por autoanticorpos contribui para as manifestações dermatológicas das doenças autoimunes tireóideas⁸³. Todos os estudos citados envolvem a doença tireoidiana autoimune. Entretanto, a verdadeira relação entre a expressão do RTSH nos mais variados tecidos e a ocorrência de autoimunidade tireóidea permanecem desconhecidas. Agretti *et al.* (2000) não encontraram diferença na expressão do receptor, comparando tecidos de pacientes com e sem oftalmopatia de Graves⁹⁴. Este estudo não só reforça a presença do RTSH na pele humana, ao encontrar uma expressão gênica do RTSH aumentada, como também constata uma maior expressão do mesmo na presença de autoimunidade tireóidea. Na verdade, a relação entre a pele e a tireoide vai além dos processos autoimunes, chegando a mimetizar o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Bodó *et al.* (2010) mostraram que há imunorreatividade para o TSH na epiderme de indivíduos normais, a qual é *up-regulada* pelo TRH hipotalâmico e *down-regulada* pelos hormônios tireóideos. Mostraram ainda imunorreatividade para o RTSH na derme adjacente à epiderme. Os autores concluem que a pele humana normal representa uma fonte e um alvo (possivelmente indireto), extra-hipofisário, da sinalização do TSH, o qual regula parâmetros epidérmicos específicos⁶⁵. O presente estudo observou que indivíduos com TH apresentam maior expressão gênica do

RTSH, inclusive na pele sem a pápula. Entretanto, permanece a ser esclarecido quais as células responsáveis por esta expressão gênica.

Nos pacientes com TH, a expressão gênica do RTSH foi maior na pápula do TSSA do que na pele sã. Mas, qual seria a diferença entre a pápula provocada pelo teste e a pele sem lesão? Provavelmente, a reação inflamatória seja a resposta. Já foi proposto na literatura, que a pápula do TSSA pode representar um modelo para o estudo da patogenia da UCI, uma vez que, histologicamente, o infiltrado inflamatório de ambas é semelhante⁸. Este se caracteriza pela presença de neutrófilos e eosinófilos perivasculares, nas lesões recentes, e linfócitos nas 24-48 horas subsequentes. Na histologia das lesões da UC, observam-se ainda, dilatação venular e um infiltrado celular mononuclear perivascular não necrotizante, às vezes com acúmulos de mastócitos⁹⁵. Este infiltrado pode ser denso ou esparso, com neutrófilos, basófilos, eosinófilos e grânulos de proteínas de eosinófilos, bem como linfócitos, que expressam diferentes tipos de HLA-DR. Os mastócitos podem ser reconhecidos em processos de hipersensibilidade imediata tipo alérgico, e são relatados em diversos processos inflamatórios agudos e crônicos. Contudo, seu real papel na inflamação permanece desconhecido¹⁴ e, embora relatado nas lesões urticariformes^{68,95}, a presença de maior quantidade destas células nas urticas da UC ainda é controversa^{38,96}. Apesar destas considerações, o papel dos mastócitos cutâneos e dos basófilos circulantes na fisiopatogenia da urticária, é inegável, representando as células efetoras principais⁶⁸ que, ao sofrer degranulação, liberam mediadores químicos da inflamação, dos quais a histamina é a principal representante. Em estudo experimental, foi demonstrado que o TSH induz liberação de histamina de mastócitos intratireoidianos⁵⁹. Este achado poderia sugerir a presença de RTSH nestas células, e uma ligação entre o hormônio hipofisário e a resposta inflamatória. Extrapolando para as lesões provocadas pela UCI e pelo TSSA, o TSH poderia induzir uma reação inflamatória mais intensa. Além dos mastócitos, a ligação do TSH já foi descrita com polimorfonucleares^{57,97,98}, mononucleares e linfócitos do sangue periférico⁵⁸. Esta ligação também se daria por meio do RTSH. Poder-se-ia questionar quão funcional seriam estes

receptores. A observação de hiperpolarização da membrana celular durante a ligação do TSH a polimorfonucleares, sugere que estes receptores seriam responsivos ao estímulo⁵⁷. Recentemente, Csaba *et al.* (2009), estudando linfócitos, monócitos, granulócitos e mastócitos, provenientes de líquido peritoneal, *in vitro*, observaram que o estímulo com TSH provocou aumento da concentração intracelular de T₃, sugerindo que o hormônio hipofisário parece regular a concentração do hormônio tireóideo nas células imunes⁶⁰. Assim, além de responsivo ao estímulo pelo TSH, o RTSH parece induzir uma resposta, nestas células, semelhante à dos tireócitos. Não há estudos sobre se o mesmo ocorre com as células do sistema imune presentes na pele. A revisão da literatura sugere que a maior expressão do RTSH, observada na pápula do TSSA, poderia ser devida à maior quantidade de células inflamatórias. Neste estudo, não se avaliaram quais as células responsáveis por esta expressão.

Foi observada correlação positiva entre a expressão gênica absoluta do RTSH e os níveis de antiTG. Este achado sugere uma relação entre a autoimunidade tireóidea e uma maior pápula resultante do TSSA. Hipoteticamente, esta observação poderia indicar uma maior quantidade de células inflamatórias e, conseqüentemente, maior quantidade de RTSH. Esta associação não foi observada com o antiTPO. Dentre os anticorpos normalmente dosados no diagnóstico da TH, considera-se o antiTPO como mais sensível e o antiTG como mais específico⁴⁹. Poderia supor-se que a maior especificidade do antiTG estivesse relacionada a maior chance de TH inequívoca e, neste caso, a uma maior pápula, provocada por uma maior reação inflamatória e, conseqüentemente, com maior expressão do RTSH. Entretanto, as dimensões da pápula não apresentaram correlação positiva com o antiTPO. Assim, as causas para estes achados permanecem a ser esclarecidas.

4. Conclusão

Neste grupo de pacientes, foram observados maior positividade e maiores dimensões do TSSA, nos casos com TH. A expressão gênica do RTSH foi maior na pele de pacientes com TH, tanto na pápula provocada pelo TSSA, como na pele sã.

Conclusão final

Concluiu-se que, neste estudo:

- houve associação entre UCI e autoimunidade tireóidea, evidenciada por:

- maior chance de angioedema nos pacientes com DAT;
 - maior positividade e maiores medidas do TSSA, nos casos com TH;
 - maior expressão gênica relativa do RTSH (um dos antígenos na DAT), na pápula do TSSA e na pele sã, de pacientes com TH.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- 1 Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006; **27**: 90-5.
- 2 Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**: 664-72.
- 3 Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; **64**: 2515-36.
- 4 Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG et al. Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; **81**: 588-97.
- 5 Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; **208**: 98-103.
- 6 Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**: 465-74; quiz 75.
- 7 O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 331-5.
- 8 Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; **39**: 777-87.
- 9 Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 146-54.
- 10 Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; **76**: 484-95; quiz 95-9.

* Adaptado do International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver)

- 11 Toubi E, Kessel A, Avshovich N et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; **59**: 869-73.
 - 12 Kaplan A. Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation. *Clin Exp Allergy* 2010; **40**: 834-5.
 - 13 Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1767-72.
 - 14 Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 190-203; discussion -4.
 - 15 Green GR, Koelsche GA, Kierland RR. Etiology and Pathogenesis of Chronic Urticaria. *Ann Allergy* 1965; **23**: 30-6.
 - 16 Grattan CE, Wallington TB, Warin RP et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; **114**: 583-90.
 - 17 Hide M, Francis DM, Grattan CE et al. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994; **24**: 624-7.
 - 18 Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 1003-8.
 - 19 Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; **72**: 1-14.
 - 20 Tharp MD. Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **98**: S325-30.
-

- 21 Grattan CE, Kobza Black A. Urticaria and angioedema. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2008. v.1, p.261-276.
 - 22 Monroe EW, Jones HE. Urticaria. An updated review. *Arch Dermatol* 1977; **113**: 80-90.
 - 23 Soter N, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Stephen K, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. v.1, p.1129-43.
 - 24 Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 708-14.
 - 25 Elias J, Boss 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.
 - 26 Small P, Barrett D, Biskin N et al. Chronic urticaria and angioedema. *Clin Allergy* 1982; **12**: 131-6.
 - 27 Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 166-74; discussion 74-6.
 - 28 Kennard CD, Ellis CN. Pharmacologic therapy for urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 176-87; discussion 88-9.
 - 29 Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1575-80.
 - 30 O'Donnell BF, Barr RM, Black AK et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 101-6.
-

- 31 Rottem M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Allergic disease and autoimmune effectors pathways. *Dev Immunol* 2002; **9**: 161-7.
 - 32 Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; **64**: 1256-68.
 - 33 Leznoff A, Josse RG, Denburg J et al. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; **119**: 636-40.
 - 34 Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **84**: 66-71.
 - 35 Kandeel AA, Zeid M, Helm T et al. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001; **21**: 335-47.
 - 36 Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; **96**: 901-5.
 - 37 Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 813-9.
 - 38 Caproni M, Giomi B, Volpi W et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005; **114**: 284-92.
 - 39 Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **110**: 492-9.
 - 40 Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F et al. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; **60**: 256-8.
-

- 41 Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G et al. Anti-FcεpsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; **101**: 243-51.
 - 42 Niimi N, Francis DM, Kermani F et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 1001-6.
 - 43 Mozena JD, Tinana A, Negri J et al. Lack of a role for cross-reacting anti-thyroid antibodies in chronic idiopathic urticaria. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 1860-5.
 - 44 Grattan CE, Francis DM, Slater NG et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; **339**: 1078-80.
 - 45 Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; **42**: 613-5.
 - 46 Geenspan FA, Gardner DG. In: Endocrinologia básica e clínica. 7th ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
 - 47 Clifford W, M L. *The epidemiology of thyroid disease and implications for screening*. vol. 26: Endocrinology Metab Clin north Am, 1997.
 - 48 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 526-34.
 - 49 Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; **29**: 239-53.
 - 50 Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC et al. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; **61**: 307-12.
-

- 51 Pimenta W, Mazeto G, Marins L et al. Avaliação tireoidiana de pacientes ambulatoriais do interior do Estado de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 326-7.
 - 52 Leslie J, Larsen P, Hennemann G. The thyroid and diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
 - 53 Charalabopoulos K, Mittari E, Peschos D et al. Rare association of chronic lymphocytic thyroiditis with dermatomyositis. *Arch Med Res* 2006; **37**: 563-5.
 - 54 Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; **5**: 408-12.
 - 55 Farid NR, Szkudlinski MW. Minireview: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor. *Endocrinology* 2004; **145**: 4048-57.
 - 56 Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor: history and relevance. *Thyroid* 2010; **20**: 727-36.
 - 57 Kiss E, Balazs C, Bene L et al. Effect of TSH and anti-TSH receptor antibodies on the plasma membrane potential of polymorphonuclear granulocytes. *Immunol Lett* 1997; **55**: 173-7.
 - 58 Coutelier JP, Kehrl JH, Bellur SS et al. Binding and functional effects of thyroid stimulating hormone on human immune cells. *J Clin Immunol* 1990; **10**: 204-10.
 - 59 Ericson LE, Hakanson R, Melander A et al. TSH-induced release of 5-hydroxytryptamine and histamine rat thyroid mast cells. *Endocrinology* 1972; **90**: 795-801.
-

- 60 Csaba G, Pallinger E. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T(3)) concentration in immune cells. *Inflamm Res* 2009; **58**: 151-4.
- 61 Daumerie C, Ludgate M, Costagliola S et al. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermopathy. *Eur J Endocrinol* 2002; **146**: 35-8.
- 62 Rapoport B, Alsabeh R, Aftergood D et al. Elephantiasic pretibial myxedema: insight into and a hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *Thyroid* 2000; **10**: 685-92.
- 63 Ellerhorst JA, Sendi-Naderi A, Johnson MK et al. Human melanoma cells express functional receptors for thyroid-stimulating hormone. *Endocr Relat Cancer* 2006; **13**: 1269-77.
- 64 Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A et al. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 93-101.
- 65 Bodo E, Kany B, Gaspar E et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. *Endocrinology* 2010; **151**: 1633-42.
- 66 Slominski A, Wortsman J, Kohn L et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* 2002; **119**: 1449-55.
- 67 Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc* 2005; **26**: 415-7.
- 68 Criado RF CP, Sittar JA, Pires MC, Mello, Aun WT. Urticaria e doenças sistêmicas. *Rev assoc Med Bras* 1999; **45**: 349-56.
-

- 69 Kullavanijaya P, Puavilai G, Puavilai S et al. Prevalence of thyroid antibodies in Thai patients with chronic idiopathic urticaria. *J Med Assoc Thai* 2002; **85**: 901-6.
- 70 Romero D, Malbran A. Urticaria cronica con alteraciones de la funcion tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; **65**: 231-4.
- 71 Feibelman TC, Goncalves FT, Daud MS et al. [Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; **51**: 1077-83.
- 72 Silveiras MR, Coelho KI, Dalben I et al. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *São Paulo Med J* 2007; **125**: 281-5.
- 73 Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003; **2**: 69-72.
- 74 Sichieri R, Baima J, Marante T et al. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **66**: 803-7.
- 75 DeGroot L, Larsen P, Hennemann G. *Autoimmunity to the Thyroid Gland*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
- 76 Henderson CA, Highet AS. Urticaria associated with thyrotoxicosis. *Clin Exp Dermatol* 1995; **20**: 73-4.
- 77 Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E et al. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; **10**: 342-5.
-

- 78 Bansal AS, Hayman GR. Graves disease associated with chronic idiopathic urticaria: 2 case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; **19**: 54-6.
- 79 Melo M. *Tireoidites autoimunes*, vol. 19: Acta Med Port, 2006.
- 80 Miralles JC, Soriano J, Negro JM. Facial edema associated with thyroid autoimmunity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; **30**: 47-50.
- 81 Asero R, Lorini M, Chong SU et al. 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.
- 82 Zar J. *Biostatistical analysis*, 4th ed. New Jersey: Prebtice-Hall; 1999.
- 83 Chang TC, Wu SL, Hsiao YL et al. TSH and TSH receptor antibody-binding sites in fibroblasts of pretibial myxedema are related to the extracellular domain of entire TSH receptor. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; **71**: 113-20.
- 84 Paus R. Exploring the "thyroid-skin connection": concepts, questions, and clinical relevance. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 7-10.
- 85 Saab N, Vera J, Tiro J. Prevalencia de urticaria cronica de origem autoimunitaria en el Hospital Regional Adolfo Mateos. *Rev Alergia México* 2006; **53**: 58-63.
- 86 Aamir IS, Tauheed S, Majeed F et al. Serum antithyroid antibodies in female patients with chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; **18**: 498-501.
- 87 Sabroe RA, Seed PT, Francis DM et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**: 443-50.
-

- 88 Aversano M, Caiazzo P, Iorio G et al. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005; **60**: 489-93.
- 89 Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002; **27**: 29-31.
- 90 Asero R, Tedeschi A, Lorini M et al. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001; **31**: 1105-10.
- 91 Platzer MH, Grattan CE, Poulsen LK et al. Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. *Allergy* 2005; **60**: 1152-6.
- 92 Grattan CE, Francis DM, Hide M et al. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; **21**: 695-704.
- 93 Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C et al. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; **21**: 35-9.
- 94 Agretti P, Chiovato L, De Marco G et al. Real-time PCR provides evidence for thyrotropin receptor mRNA expression in orbital as well as in extraorbital tissues. *Eur J Endocrinol* 2002; **147**: 733-9.
- 95 Stewart GE, 2nd. Histopathology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; **23**: 195-200.
-

- 96 Natbony SF, Phillips ME, Elias JM et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; **71**: 177-83.
- 97 Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 645-57; quiz 57-60.
- 98 Chabaud O, Lissitzky S. Thyrotropin-specific binding to human peripheral blood monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *Mol Cell Endocrinol* 1977; **7**: 79-87.
-

Anexos



Anexo 1 – Aprovação do projeto no CEP (número 341/2007).



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997



Botucatu, 03 de setembro de 2.007

OF. 341/2007-CEP

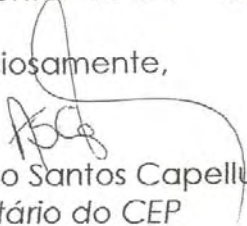
Ilustríssima Senhora
Profª. Drª Gláucia M.F.S. Mazeto
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Gláucia,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa “**Associação da urticária crônica idiopática e auto-imunidade da glândula tireóidea**”, a ser conduzido pela Drª Maria Regina Cavariani Silveiras, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03 de setembro de 2.007.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP “**Relatório Final de Atividades**”.

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convidamos o(a) senhor(a) _____ a participar do estudo sobre as causas da Urticária-angioedema crônico. Temos a informar que esta doença tem muitas causas e que são difíceis de se estabelecer. Este atendimento faz parte da rotina e inclui uma história clínica detalhada, exame clínico e laboratorial de sangue, urina, fezes e exames que excluam doenças sistêmicas associadas como doenças da tireoide, colagenoses, hepatites B e C e doenças linfoproliferativas (do sangue). Informamos que os testes de pele fazem parte da rotina da pesquisa causal, são pouco dolorosos, entretanto, não informam a causa, mas podem ser auxiliares.

O projeto "**Associação de urticária crônica-angioedema idiopático e auto-imunidade da glândula tireóidea**" se propõe a realizar um teste com o seu próprio sangue para verificar se ocorre relação entre a urticária e a enfermidade tireoidina. Será coletado 5 ml de sangue de uma veia periférica do braço e este será reinjetada na região anterior do antebraço para leitura depois de 30 minutos. Se o teste for positivo formará uma "urtica" ou uma área vermelha no local. Desta área com a "urtica" será retirado um fragmento (biópsia) para ser comparado com outro fragmento de pele sem lesão onde avaliaremos o receptor de TSH (Hormônio da tireoide).

As informações e os dados pessoais serão utilizados apenas para fins científicos e será mantido o sigilo profissional. Qualquer dúvida em relação aos procedimentos será imediatamente esclarecido por mim, Dra Maria Regina Cavariani Silves. O participante estará livre para retirar seu consentimento em qualquer momento da pesquisa, sem interferência na assistência médica oferecida. Este documento será elaborado em duas vias (uma ficará com o paciente e outra será arquivada), após aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

Botucatu,----/----/----

Paciente

Profª Dra Maria Regina Cavariani Silves

Profª Dra Maria Regina Cavariani Silves

Rua dos Costas, 820-J. Bom Pastor-Botucatu-SP

Fone: (14) 38826375

e-mail: mregina@fmb.unesp.br

Profª Dra Gláucia M.F. S. Mazeto

Depto de Clínica Médica: (14)38116213

e-mail: gmazeto@fmb.unesp.br

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de setembro de 2008

Of. 384/08-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^a Dr^a Gláucia M. F. S. Mazeto
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Cara Dr^a Gláucia.

Com referência a sua solicitação de inclusão de Grupo Controle no Projeto de Pesquisa "Relação entre urticária crônica e tireóide de Hashimoto", o mesmo foi aprovado em reunião do CEP 01/09/2008.

Apresentar ao CEP Relatório Final de atividades tão logo o estudo esteja concluído.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretario do CEP.

Anexo 4. Ficha protocolar para o atendimento de urticária.

	
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - Unesp	
SECÇÃO DE ALERGIA DO DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA	

OBSERVAÇÃO CLÍNICA PARA URTICÁRIA**I - IDENTIFICAÇÃO**

RG:.....URTICÁRIA No =

NOME:..... DN:.... /... /.... IDADE:.....

SEXO:..... EST. CIVIL:..... COR:..... NAC.:

NAT:.....

PROFISSÃO:.....PROCEDÊNCIA:..... ZU ZR

ENDEREÇO:..... FONE:.....

CONSULTANTE: DATA:.....

II - EXAME DERMATOLÓGICO: (tipo, tamanho, locais acometidos, dermografismo, etc...)

.....

.....

.....

III -ANAMNESE:

ANTECEDENTES ALÉRGICOS E DERMATOLÓGICOS PESSOAIS (asma, rinite, bronquite, dermatites)

.....

.....

ANTECEDENTES ALÉRGICOS E DERMATOLÓGICOS FAMILIARES

.....

.....

DATA DE INÍCIO E HISTÓRIA:

.....

.....

SURTO(S) ANTERIOR(ES): SIM NÃO

NÚMERO APROXIMADO DE SURTOS:.....

PERIODICIDADE (no dia, na semana, no mês, no ano)

.....

LOCAL E HORA DE APARECIMENTO DAS LESÕES: (horário de aparecimento, de melhora e piora, se angioedema)

.....

DURAÇÃO DAS LESÕES (individual): MIN:..... HORAS.....DIAS

DURAÇÃO DO SURTO:

- COM ANTI-HISTAMÍNICO:

- SEM ANTI-HISTAMÍNICO:

INTERVALO ENTRE OS SURTOS:

- COM ANTI-HISTAMÍNICO:

- SEM ANTI-HISTAMÍNICO:

FATORES de MELHORA:-----

de PIORA:-----

RELAÇÕES AMBIENTAIS:

MELHORA PIORA S/ ALTERAÇÃO

-INFLUÊNCIA DO AMBIENTE DOMÉSTICO

-INFLUÊNCIA DO AMBIENTE DE TRABALHO:

-INFLUÊNCIA DOS FINS DE SEMANA

-INFLUÊNCIA DE AMBIENTES (férias, troca de residência, trabalho): SIM NÃO

DESCREVER:.....

.....

AMBIENTE DOMÉSTICO:

ATIVIDADES DOMÉSTICAS:

HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

SUBSTÂNCIAS AMBIENTAIS (inseticidas, sprays, pinturas, reformas, produtos de uso domésticos, carpete, plantas, animais, etc...)

HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

ATIVIDADES PROFISSIONAIS:

TIPO DE TRABALHO:

TEMPO DE TRABALHO :

SUSBTÂNCIAS MANUSEADAS NO TRABALHO :

HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

OUTRAS ATIVIDADES:

PASSATEMPOS:

HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

OUTROS EMPREGOS:

HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

COSMÉTICOS UTILIZADOS:

HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

HÁBITOS: (fumo, álcool, pasta dental, etc...) HÁ RELAÇÃO

NÃO HÁ RELAÇÃO

FATORES DESENCADEANTES (exercício físico, pressão, calor, frio, banho, nervosismo, medicamentos, picadas de insetos, etc...)

FATORES CONCOMITANTES (outros sintomas concomitantes, febre, artralgia, dor abdominal, etc...)

DROGAS (tópicas, oculares, nasais, otológicas, antissépticos, bucais, tópicos vaginais, outros tópicos, analgésicos, antiespasmódicos, coléricos, laxativos, expectorantes, béquicos, antibióticos, quimioterápicos, anticoncepcionais, anticonvulsivantes, etc...).

(Especificar a última vez da droga, o último tratamento medicamentoso e os medicamentos utilizados atualmente.) HÁ RELAÇÃO NÃO HÁ RELAÇÃO

FOCOS INFECCIOSOS: BACTERIANOS, FÚNGICOS, VIRAIS E PARASITÁRIOS:

HÁ RELAÇÃO NÃO HÁ RELAÇÃO

FATORES ALIMENTARES: HÁ RELAÇÃO NÃO HÁ RELAÇÃO

IMPRESSÃO CAUSAL DO PACIENTE:

IV - EXAME GERAL, ANORMALIDADES PRESENTES:

V - HIPÓTESE DIAGNÓSTICA COM POSSÍVEIS CAUSAS:

DIAGNÓSTICOS SECUNDÁRIOS:

INTERCONSULTAS

GINECOLOGIA ODONTOLOGIA CL.MÈDICA ENDÓCRINO ORL OUTRAS

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO:

.....

.....

CONDUTA TERAPÊUTICA:

PRELIMINAR:

.....

DEFINITIVA:

.....

.....

.....

VI - EXAMES: (solicitados e data):

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /
HEMOGRAMA VHS URINA I CULTURA DE URINA				
EX FEZES				
URÉIA CREATININA TGO, TGP, BI, BD F. ALCALINA GAMAGT GLICEMIA JEJUM TG COLESTEROL				
TSH T4L ANTITPO ANTITG				
FAN ANTI-DNA ANTI-ENA ANTI- RNP ANTI-SM OUTROS				
COMPLEMENTOS IgE				
RX SEIOS DA FACE				
RX TÓRAX				
BIÓPSIA				
HEPATITE B HEPATITE C SÍFILIS HIV OUTROS				
M DIRETO CULT. DE FUNGOS				
OUTROS EXAMES				
PROVAS CUTÂNEAS				

VII - EXAMES e TSSA data:...../...../.....

<p>- TSH</p> <p>- T4e</p> <p>- AntiTPO</p> <p>- AntiTG</p>	
<p>TSSA</p>	<p>Diâmetros da pápula do TSSA:</p> <p>Diâmetros do controle (SF):</p>
<p>Foto do TSSA</p>	<p>Foto do controle (SF)</p>

Anexo 5. Banco dos dados epidemiológicos, laboratoriais e das medidas do teste do soro autólogo da pele (TSSA) de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e tireoide de Hashimoto.

PCTE	IDADE	GÊNERO	RAÇA	TSSA VERT (MM)	TSSA HOR (MM)	MED FINAL (MM)	SF VERT (MM)	SF HOR (MM)	MED FINAL (MM)	TSH (0,35-4,94)	T4-L (0,70-1,48)	ANTITPO (<5,61)	ANTITG (<14)
1	30	F	B	10	10	10	9	9	9	0,34	1,21	27,67	9,21
2	43	F	B	11	11	11	9	9	9	2,71	0,92	75,08	2,29
3	56	F	B	12	10	11	5	5	5	1,36	1,33	1000	1000
4	48	F	NB	10	10	10	4	3	3,5	1,12	1,07	68,21	22,29
5	31	F	B	12	12	12	6	6	6	0,02	1,21	1000	34,04
6	29	F	B	12	12	12	8	8	8	13,56	0,83	1000	8,51
7	64	F	B	11	11	11	8	8	8	0,96	1,2	82,87	1,85
8	62	F	B	12	12	12	7	7	7	2	1,07	726,65	8,921
9	54	F	B	12	9	10,5	9	8	8,5	0,56	1,07	0,21	256,51
10	52	F	B	13	12	12,5	7	6	6,5	0,33	1,66	895,68	31,37
11	21	F	B	7	8	7,5	7	6	6,5	4	1,09	1000	228,43
12	61	F	B	9	9	9	5	6	5,5	1,29	1,28	488,27	21,68
13	44	F	B	13	11	12	8	8	8	0,37	1,44	340,72	8,03
14	58	F	B	11	10	10,5	8	7	7,5	1,01	1,49	148,1	2,74

PCTE: Paciente; GÊNERO: Feminino; RAÇA REFERIDA: B – Branca; NB – Não Branca;

TSSA –VERT (MM): Teste do soro autólogo – Medida vertical em milímetros

TSSA –HOR (MM): Teste do soro autólogo – Medida horizontal em milímetros

MED - FINAL (MM): Média final em milímetros

SF – VERT (MM): Soro fisiológico – Medida vertical em milímetros

SF – HOR (MM): Soro fisiológico – Medida horizontal em milímetros

TSH: Hormônio estimulante da tireoide em mUI/mL; T4-L: Tireotrofina livre em ng /dL

ANTITPO: Antitireoperoxidase em UI / mL – (<5,61 é negativo);

ANTITG: Antitireoglobulina em UI/mL (<14 é negativo)

Anexo 6. Banco dos dados epidemiológicos, laboratoriais e das medidas do teste do soro autólogo da pele (TSSA) de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) sem tireoidite de Hashimoto.

PCTE	IDADE	GÊNERO	RAÇA	TSSA VERT (MM)	TSSA HOR (MM)	MED FINAL (MM)	SF VERT (MM)	SF HOR (MM)	MED FINAL (MM)	TSH (0,35-4,94)	T4-L (0,70-1,48)	ANTITPO (<5,61)	ANT-TG (<14)
15	52	F	B	7	7	7	7	6	7,5	0,8	1,1	0,25	1,44
16	54	F	B	11	11	11	11	10	10,5	3,55	1	0,96	7,84
17	37	F	B	10	10	10	10	6	8	1,75	1,13	0,31	1,11
18	38	F	B	11	9	10	11	4	7,5	1,62	0,99	0,84	1,02
19	33	F	B	9	9	9	9	8	8,5	1,03	1,15	1,58	0,94
20	48	F	B	10	9	9,5	10	7	8,5	1,37	0,9	0,16	1,08
21	45	F	B	9	9	9	9	7	8	0,47	1,12	0,34	2,34
22	49	F	B	13	12	12,5	13	7	10	1,69	1,08	0,41	4,21
23	60	F	NB	10	10	10	10	9	9,5	1,05	1,1	0,34	1,05
24	23	F	B	9	9	9	9	9	9	1,2	1,11	0,28	1,8
25	65	F	B	10	8	9	10	5	7,5	1,69	1,06	0,41	0,57
26	38	F	B	12	10	11	12	9	10,5	2,9	1,13	4,09	4,79
27	32	F	B	8	7	7,5	8	6	7	1,83	1,31	0,2	1,5
28	46	F	B	10	10	10	10	11	10,5	1,3	1,09	0,4	0,58
29	22	F	B	8	10	9	8	9	8,5	0,92	1,16	0,16	1,52

PCTE: Paciente; GÊNERO: Feminino; RAÇA REFERIDA: B – Branca; NB – Não Branca;

TSSA – VERT (MM): Teste do soro autólogo – Medida vertical em milímetros

TSSA – HOR (MM): Teste do soro autólogo – Medida horizontal em milímetros

MED - FINAL (MM): Média final em milímetros

SF – VERT (MM): Soro fisiológico – Medida vertical em milímetros

SF – HOR (MM): Soro fisiológico – Medida horizontal em milímetros

TSH: Hormônio estimulante da tireoide em mUI/mL; T4-L: Tireotrófina livre em ng /dL

ANTITPO: Antitireoperoxidase em UI / mL – (<5,61 é negativo);

ANTITG: Antitireoglobulina em UI/mL (<14 é negativo)

Anexo 7. Trabalho para publicação (primeiro capítulo)

RISCO AUMENTADO DE ANGIOEDEMA EM PACIENTES COM URTICÁRIA
CRÔNICA IDIOPÁTICA E DOENÇAS DA GLÂNDULA TIREÓIDEA - UM
ESTUDO CONTROLADO

**INCREASED RISK OF ANGIOEDEMA IN PATIENTS WITH CHRONIC
IDIOPATHIC URTICARIA AND THYROID GLAND DISORDERS – A
CONTROLLED STUDY**

Ruy Felipe Brito Gonçalves Missaka¹, Henrique Costa Penatti¹, Maria R. C. Silveiras², Célia R. Nogueira³, Gláucia M. F. S. Mazeto³.

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Unesp

1 – Graduando do curso de Medicina – FMB - Unesp.

2 – Professora da Disciplina de Dermatologia do Departamento de Dermatologia e Radioterapia – FMB - Unesp.

3- Professora da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica – FMB - Unesp.

Co-autor correspondente:

Gláucia M. F. S. Mazeto

Departamento de Clínica Médica – FMB – Unesp

Rubião Júnior, s/n, Botucatu, São Paulo, Brasil

Cep: 18618-000; fone: (14) 3811-6213; e-mail: gmazeto@fmb.unesp.br

ANGIOEDEMA: MAIOR RISCO EM TIREOPATIAS

RESUMO

Objetivos: Verificar se existe relação entre tireopatias, com ênfase na tireoidite de Hashimoto (TH), e urticária crônica idiopática (UCI). **Métodos:** Analisou-se, retrospectivamente, 115 casos de pacientes com UCI, quanto à presença de tireopatias em geral, doença autoimune tireóidea (DAT) e/ou disfunção (hiper ou hipotireoidismo), e angioedema. Para fins de comparação, foram também avaliados 75 pacientes sem UCI (grupo controle). **Resultados:** 54 tireopatias foram diagnosticadas em 43 pacientes com UCI (37,4 %): 28 disfunções, 22 DAT e quatro doenças nodulares. O grupo UCI apresentou maiores percentuais de pacientes com tireopatias em geral, disfunção e hipertireoidismo do que o controle. Angioedema ocorreu em 70 casos (60,9%). Os pacientes com disfunção, tireopatias em geral, TH e DAT, apresentaram, respectivamente, 4,71; 7,53; 10,85; e 16,19 vezes mais chance de angioedema. **Conclusões:** Observou-se relação entre tireopatias, em especial as DAT e a TH, e a UCI, uma vez que as primeiras aumentaram a chance de aparecimento do angioedema, uma manifestação mais grave da UCI.

Descritores: urticária, angioedema, autoimunidade, doenças da glândula tireoide, tireoidite.

ABSTRACT

Objectives: To assess whether chronic idiopathic urticaria (CIU) is related to thyroid disorders, particularly Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods:** A total of 115 patients with CIU were retrospectively screened for the presence of thyroid disorders in general, autoimmune thyroid disease (ATD) and/or thyroid dysfunction (hyperthyroidism or hypothyroidism), and angioedema. Seventy-five patients without CIU were used as controls. **Results:** In 43 patients with CIU (37.4 %), 54 cases of thyroid disorder were diagnosed: 28 cases of thyroid dysfunction, 22 of ATD and four of nodular disease. The percent rates of thyroid disorders in general, thyroid dysfunction and hyperthyroidism were higher in the group with UCI than in the control group. There were 70 cases of angioedema (60.9%). In patients with thyroid dysfunction, thyroid disorders in general, HT and ATD, the chance of having angioedema was, respectively, 4.71-, 7.53-, 10.85-, and 16.19-fold higher. **Conclusions:** In patients with thyroid disorders, especially ATD and HT, the risk of developing angioedema, a more severe form of CIU, was increased suggesting a relationship between CIU and thyroid disorders.

Keywords: urticaria, angioedema, autoimmune, thyroid gland diseases, thyroiditis.

Introdução

A urticária crônica (UC) é uma entidade dermatológica definida pelo aparecimento de placas eritemato-edematosas, pruriginosas por, no mínimo, seis semanas (1). Atinge, mais comumente, mulheres na quarta década de vida. Em 40% dos pacientes, acompanha-se de episódios de edema de face, língua, laringe ou extremidades, caracterizando o quadro de angioedema (2).

As causas da UC são múltiplas e complexas, sendo que a etiologia não é definida em, aproximadamente, 70% dos pacientes. Nestes casos, a UC é considerada idiopática (UCI) (3), embora evidências de estudos clínico-laboratoriais (4-5) e histopatológicos (6, 7), sugiram etiologia autoimune, pelo menos, em um subgrupo de pacientes.

Um grupo relevante de doenças autoimunes são as que acometem a glândula tireóidea, as quais englobam, de um lado, a doença de Graves (DG), manifestando-se comumente com hipertireoidismo, e do outro, a tireoidite de Hashimoto (TH), causando, frequentemente, o hipotireoidismo (8).

Assim, uma ligação etiológica autoimune entre a UCI e as doenças autoimunes tireoidianas (DAT) é, sob o ponto de vista teórico, possível. De fato, desde 1983 relatam-se maior frequência de anticorpos anti-tireóideos e disfunções tireoidianas nos pacientes com UCI (9). Descrevem-se também, nesses pacientes, quadros de evolução mais longa, pior resposta ao tratamento, e lesões dermatológicas mais graves (10-13). A fisiopatologia que explicaria essa associação é pouco compreendida, mas parece que os anticorpos tireoidianos representariam apenas marcadores da autoimunidade, não provocando, diretamente, a formação das lesões (14). O interesse pelo assunto cresce ainda mais à medida que se observa, em alguns casos, melhora do quadro urticariforme com o controle da disfunção tireóidea (14-17).

O presente estudo visa avaliar se existe uma relação entre UCI e as alterações mais frequentes da glândula tireóidea, com particular atenção às de origem autoimune.

Materiais e métodos

Foi realizado estudo retrospectivo de 223 prontuários médicos de pacientes com UC, acompanhados no ambulatório de Alergia Dermatológica do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Unesp, selecionando-se os casos sem causa identificável para o quadro, e que apresentassem resultados de exames relativos à tireoide, os quais são rotineiramente solicitados durante o seguimento. Assim, 115 pacientes com UCI foram incluídos no estudo (grupo UCI), sendo avaliadas as características demográficas (idade, sexo e raça referida) e as presenças de alterações tireóideas e de angioedema. O grupo UCI foi comparado com 75 pacientes sem UCI (grupo Controle), acompanhados no Ambulatório de Dermatologia Estética, com relação às características demográficas e às alterações tireóideas.

O critério escolhido para confirmação do diagnóstico de UCI foi a presença de urticas, durante quatro ou mais dias da semana, por, no mínimo, seis semanas, que aparecessem sem que nenhum alérgeno externo pudesse ser responsabilizado pelo desencadeamento das lesões. A investigação etiológica da UC, realizada no Serviço, segue o preconizado pela literatura (18). Foram excluídos pacientes com outros tipos de urticária, eczema de contato e doenças sistêmicas autoimunes do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia. A confirmação do angioedema foi baseada na história clínica compatível, ou seja, presença de edema inflamatório de face, língua, laringe ou extremidades (2).

O diagnóstico das alterações tireóideas levou em consideração a presença de resultados anormais dos exames da glândula. Os exames referentes à tireoide, rotineiramente solicitados para os pacientes com UCI, em seguimento no Serviço, foram: tireotrofina (TSH), tiroxina livre (T4-L), anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg), todos realizados por quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA), e ultrassonografia tireóidea. O anticorpo para o receptor do TSH (TRAb) foi dosado em 10% dos casos de UCI. Os mesmos exames foram solicitados para o grupo Controle.

Quanto à função tireoidiana, foram considerados: normal, se tanto o TSH como o T4-L estivessem dentro dos níveis normais de referência (0,4-4,0 mUI/mL e 0,8-1,9 ng/dL, respectivamente); hipotireoidismo, se o TSH estivesse elevado; hipertireoidismo, se o TSH estivesse supresso. Hipertireoidismo e hipotireoidismo foram considerados como manifestos, se o T4-L estivesse fora dos níveis de referência, ou, subclínico, se o T4-L estivesse normal. A etiologia da disfunção tireoidiana foi baseada na presença dos autoanticorpos, sendo classificada como TH ou DG, de acordo com a disfunção apresentada. Casos sem a presença desses anticorpos foram classificados como hipotireoidismo ou hipertireoidismo de etiologia a esclarecer. Independentemente das outras alterações constatadas, a presença de anti-TPO e/ou anti-Tg foi considerada como indicativa de DAT. Desta forma, para fins de análise, as alterações tireóideas encontradas foram classificadas como: DAT, TH, Hipertireoidismo, Hipotireoidismo e Doença Nodular (DN). Caso o paciente apresentasse hiper ou hipotireoidismo, era ainda classificado como portador de disfunção, e caso apresentasse qualquer das alterações tireóideas citadas anteriormente, como portador de tireopatia em geral.

Foram utilizados os testes de Mann-Whitney, para amostras independentes, e de Qui-Quadrado. O nível de significância adotado foi 5,0 %. A estimativa da razão de chances foi realizada por meio do método aproximado de Wolf, com intervalo de confiança de 95% (19).

Resultados

Os grupos UCI e Controle não diferiram, significativamente, quanto à idade, gênero e raça (Tabela 1).

No presente estudo, foi observada presença de alterações tireóideas em 43 (37,4%) dos 115 pacientes com UCI. Nestes casos, foram identificadas 54 tireopatias em geral: 28 disfunções, 22 DAT e quatro doenças nodulares (Quadro 1).

No grupo Controle, foram detectadas alterações tireóideas em 16 pacientes (21,3%). O grupo UCI apresentou maiores percentuais de pacientes com tireopatia em geral, disfunção e hipertireoidismo do que o controle. O percentual de casos de hipotireoidismo, no grupo UCI, foi cerca de duas vezes o observado no Controle, embora sem significância estatística. Também não foram observadas diferenças, estatisticamente significativas, entre os grupos, nos percentuais de DAT e TH (Tabela 2).

No grupo UCI, setenta pacientes (60,9%) apresentaram angioedema, não tendo sido detectada diferença estatisticamente significativa, entre os grupos com e sem esta manifestação, com relação a gênero, raça ou idade (Tabela 3).

Comparando-se os pacientes com e sem angioedema, foram observadas porcentagens mais expressivas da presença de alterações tireóideas nos primeiros (Figura 1).

Alternativamente, ao se comparar os pacientes com e sem alterações tireóideas, maiores porcentagens com presença de angioedema foram observadas nos primeiros (Figura 2).

Os pacientes com DAT, TH, tireopatia no geral e disfunção apresentaram risco de 16,19, 10,85, 7,53 e 4,71 vezes maior de angioedema do que os sem estas alterações tireóideas, de forma estatisticamente significativa. Os pacientes com hipotireoidismo apresentaram 4,64 vezes, e os com hipertireoidismo 3,28 mais risco de apresentarem angioedema, embora sem significância estatística (tabela 4).

Discussão

Foi observado, no presente estudo, um grande número de pacientes femininos (3,79 mulheres para cada homem). De fato, tanto a UCI quanto as doenças tireoidianas são relatadas, principalmente, em mulheres (1, 20). Os pacientes eram jovens, com idade média de 38,14 anos, de forma semelhante

à relatada em outros estudos (18, 20, 21) e, em sua maioria, brancos. Silveiras *et al.* (2007), em estudo realizado com pacientes com UC da mesma região, também observaram maior proporção de mulheres (3:1), com maioria de indivíduos sendo da raça branca (94%). Relataram que a UC acometia todas as faixas etárias, com predomínio entre os 20 e 50 anos, com idade média em torno de 35 anos (3).

Do total de pacientes estudados, aproximadamente 37% apresentavam tireopatias. No grupo Controle, a ocorrência de alterações tireóideas foi menor (21,3% dos pacientes). Estudo anteriormente realizado, em população ambulatorial, sem UCI, deste serviço, por Pimenta *et al.*, evidenciou tireopatias em 38,7% dos pacientes (22). Vale ressaltar que na população estudada pela pesquisa citada, a idade média foi maior ($54,0 \pm 12,0$ anos). Considerando-se que a prevalência das tireopatias aumenta com o passar da idade (8), os achados do presente estudo não poderiam ser criticamente comparados com os de Pimenta *et al.*

Observaram-se disfunções da glândula tireóidea em 24,35% dos pacientes com UCI e em 8% do grupo controle, enquanto que as mesmas foram relatadas em 18,7% dos casos, no estudo de Pimenta *et al.* (22). Outros estudos, internacionais, referem uma prevalência variável, de 4 a 19% (5, 23).

O hipotireoidismo foi a disfunção tireóidea mais frequentemente observada (16,52%, no grupo UCI e 8%, no Controle). Este achado foi semelhante ao estudo supracitado (22), que encontrou 16% de ocorrência na população ambulatorial. Novamente, a faixa etária mais elevada do estudo de Pimenta *et al.* poderia predispor a uma maior prevalência de hipotireoidismo. Em outro estudo brasileiro, realizado no Rio de Janeiro, com 1220 indivíduos, foi observada prevalência do distúrbio em 12,3% da população (24).

Observou-se uma maior freqüência de hipertireoidismo nos pacientes com UCI, em relação aos controles, o que acabou por influenciar, nesse primeiro grupo, na freqüência de disfunções e tireopatias no geral. Justifica-se esta consideração uma vez que a freqüência de hipotireoidismo não foi estatisticamente maior no grupo UCI, embora o dobro em relação ao controle.

As causas para este achado podem ser muitas. Considerando-se que a principal causa do quadro de hipertireoidismo é a DG, uma doença de etiologia autoimune, poder-se-ia traçar uma relação entre DAT e UCI. Contudo, não foi observada uma maior frequência da primeira nos pacientes que apresentavam a segunda. Além disso, dos 9 casos de hipertireoidismo, apenas quatro apresentavam o diagnóstico confirmado de DG. A relação entre DG e UCI ainda necessita ser confirmada. Há estudos que mostram melhora do quadro dermatológico com medicamentos anti-tireóideos, em pacientes com hipertireoidismo. Por outro lado, outros autores não encontram resposta com esse tipo de tratamento. Além disso, na maioria dos trabalhos, a amostra foi reduzida ou tratavam-se apenas de relatos de casos (15-17). Outra hipótese, que poderia ser aventada, seria uma associação entre o excesso hormonal e a UCI. De fato, é relatado que níveis elevados de hormônios tireóideos podem levar a distúrbio imunológico, provavelmente por alteração de linfócitos T supressores (25). Outro motivo seria ainda a natureza do grupo Controle estudado. Por este ser provindo de um ambulatório de estética, poder-se-ia inferir que os indivíduos estariam em relativo bom estado geral, sem grandes alterações clínicas, as quais seriam muito mais prevalentes em pacientes com hipertireoidismo. Sem dúvida, estes últimos teriam outras prioridades médicas que não as estéticas.

Com relação às doenças nodulares, o presente estudo mostrou uma menor prevalência quando comparado com o estudo de Pimenta *et al.*, 2004 (3,48% e 26,7%, respectivamente). Provavelmente, a idade média mais baixa dos pacientes com UCI também influenciou este aspecto, uma vez que a prevalência dos nódulos aumenta com a idade (22).

A DAT foi encontrada em 21,2% dos pacientes, enquanto que, no controle a porcentagem foi de 17,3%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esse achado vai ao encontro de Feibelmann *et al.*, 2007, em estudo realizado na cidade de Uberlândia (MG), o qual, além de ter comparado a frequência de tireopatias em pacientes com e sem UCI, comparou também o inverso, ou seja, a presença de UCI em tireopatas com e sem DAT. Há, no entanto, diversas diferenças metodológicas entre os dois

estudos. No presente trabalho, foi avaliado, no grupo com UCI, além do anti-TPO e anti-Tg, o TRAb, em 10% dos casos. Este fato poderia aumentar o diagnóstico de DAT nesse grupo. Em relação ao grupo Controle, não foi feito estudo em tireopatas quanto à presença de UCI, fato que não altera a comparação entre os dois estudos, mas poderia ter sido outro argumento que confirmaria os achados do presente estudo. A porcentagem de autoimunidade tireoidiana, no grupo UCI, foi semelhante à encontrada em diversos estudos, a qual varia de 14 a 36% (10, 18, 21, 26). O grupo Controle apresentou porcentagens superiores às relatadas por outros autores, entre 0,0 e 9,82 % (9, 18, 20, 26, 27). Grande parte dos estudos confirma a associação entre UCI e DAT (9-11, 20, 26, 27), apesar de alguns terem vieses, tais como a forma de diagnóstico de DAT (27), a inexistência de grupo controle (10) e, finalmente, o número reduzido da amostra (26).

Em concordância com outros estudos (9, 20, 26), a principal DAT observada foi a TH, a qual ocorreu em 14,78% dos pacientes. Este percentual encontra-se próximo do encontrado por Camargo *et al.* (2006) que, avaliando 829 indivíduos da população geral, em São Paulo, encontraram 17,6% com tireoidite crônica (28). Porém, mostra-se superior ao observado no estudo de Pimenta *et al.*, com pacientes de ambulatório geral, onde a TH foi encontrada em apenas 8,0% do grupo (22). De fato, no presente estudo, os pacientes com UCI apresentaram uma prevalência maior de TH, inclusive quando comparados aos controles, embora sem diferença estatística. Esta falta de significância pode sugerir que não haja, também, uma maior prevalência de TH em pacientes com UCI.

O angioedema esteve presente em uma porcentagem elevada de indivíduos (60,9%). Estes resultados estão acima dos normalmente relatados para UCI. Feibermann *et al.* relataram prevalência de 49,97%, enquanto outros estudos relatam porcentagens em torno de aproximadamente 40% (13). Avaliando uma população com UC da mesma região, Silves *et al.*, relataram associação com angioedema em 51,8% dos casos (3). As causas para a maior frequência, observada no presente estudo, permanecem a ser esclarecidas, podendo ter relação com a suficiência de iodo regional ou, talvez, estar

associadas à maior frequência de DAT (21,2%), em relação aos achados de outros estudos (3-12%) (8, 29).

Percebeu-se clara relação entre a presença do angioedema e várias alterações tireóideas. Esta foi particularmente evidente nos portadores de UCI que apresentavam DAT, TH, qualquer tireopatia e disfunção tireóidea. Apesar de haver poucos relatos na literatura que confirmem essa associação, de fato refere-se que, quando associada à DAT, a UCI tende a ter duração mais prolongada e ser mais grave (10, 12, 13). Entretanto, estudo realizado por Verneuil *et al.* não encontrou maior gravidade na UC, tendo levado em conta os fatores: frequência das crises, resistência à histamina e presença do angioedema (26). Feibermann *et al.* também não encontraram associação (18). Há relatos de melhora do angioedema isolado associado à DAT, com reposição de levotiroxina (30) e alta prevalência de DAT em pacientes com angioedema hereditário (31). Porém, em ambas as situações não havia presença de UCI, o que impede a comparação precisa. Por fim, trabalho realizado por Toubi *et al.* verificou, em análise prospectiva de um grupo de 139 pacientes, que tanto o angioedema quanto a presença de anticorpos anti-tireóideos tornaram o quadro da UC mais prolongado, sendo que, após cinco anos de acompanhamento, 45% dos pacientes com diagnóstico de UC acompanhada de angioedema ainda apresentavam recorrências do quadro, contra 12% dos pacientes sem angioedema. Da mesma maneira, 52% dos pacientes com UC e anticorpos anti-tireóideos ainda apresentavam o quadro, contra 16% dos pacientes sem esses anticorpos. Porém, diferentemente do presente estudo, não houve análise da relação entre as duas afecções, o que acaba prejudicando a comparação (11).

Dessa maneira, no presente estudo, concluiu-se que não existe um aumento de frequência de DAT e/ou TH nos pacientes com UCI. Por outro lado, foi observado um aumento da frequência de hipertireoidismo, disfunção e tireopatia em geral no grupo UCI, quando comparado ao controle. Finalmente, foi revelada a existência de uma relação entre as DAT, em especial a TH, e a UCI, uma vez que as primeiras aumentaram a chance de aparecimento do angioedema, uma clara manifestação mais grave da UCI.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo incentivo, por meio de bolsas de iniciação científica, processos número 07/54859-1 e 07/54860-0. Agradecem também ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, pela versão em inglês e pela colaboração do estatístico Hélio Rubens de Carvalho Nunes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não apresentar conflito de interesses, em relação ao presente estudo.

Referências

1. Criado RFJ, Criado P R, Sittart J A, Pires M C, de Mello J F, Aun W T. Urticária e doenças sistêmicas. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45(4):349-356.
 2. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of Chronic Urticaria and Angioedema with Thyroxine. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:415–417.
 3. Silveiras MRC, Coelho KIR, Dalben I, Lastoria JC, Abbade LPF. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema 2007. *Sao Paulo Med. J*;25(5):281-285.
 4. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-258.
 5. O'Donnell B, Francis D, Swana G, Seed P, Kobza Black A, Greaves M. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153:331-335.
 6. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;21(5):335-347.
 7. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005;284-292.
 8. Melo M. Tireoidites autoimunes. *Acta Med Port* 2006;19:387-394.
 9. Leznoff A, Josse R, Denburg J, Dolovich J. Association of Chronic Urticaria and Angioedema With Thyroid Autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119: 636-640.
-

10. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
 11. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869–873.
 12. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:408-412.
 13. Schocket AL. Chronic urticaria: Pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:90–95.
 14. Rumblyrt J, Katz J, Schocket A. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:901-905.
 15. Henderson CA, Highet AS. Urticaria associated with thyrotoxicosis. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:73-4.
 16. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:342-5.
 17. Bansal AS, Hayman GR. Graves Disease Associated With Chronic Idiopathic Urticaria: 2 Case Reports. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):54-56.
 18. Feibelmann T, Gonçalves F, Daud M, Jorge A, Mantese S, Jorge P. Avaliação da associação entre Doença autoimune da tireoide e urticária crônica idiopática. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(7):1077-1083.
 19. Medronho R, et al. *Epidemiologia*. 2nd ed. São Paulo:Atheneu; 2004.
-

20. Kullavanijaya P, Puavilai G, Puavilai S, Chanprasertyothin S. Prevalence of thyroid antibodies in Thai patients with chronic idiopathic urticaria. *J Med Assoc Thai* 2002;85(8):901-6.
 21. Romero DSF, Malbran A. Urticaria cronica con alteraciones de la funcion tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. *Medicina (B. Aires)* 2005;65:231-234.
 22. Pimenta WP, Mazeto GMFS, Marins LV, Shibata SA, Yamashita S. Avaliação Tiroidiana de Pacientes Ambulatoriais do Interior do Estado de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;326-327.
 23. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link?. *Autoimmun Rev* 2003;2:69-72.
 24. Sichieri R, Baima J, Marante T, Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol* 2007;66:803–807.
 25. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann, G. Autoimmunity to the Thyroid Gland. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann, G. *The Thyroid and its diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. 287-289.
 26. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208:98-103.
 27. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, et al. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36:187–190.
 28. Camargo RYA, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Neto GM. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. *Clinics* 2006;61(4):307-12.
-

29. Turnbridge WM, Evered DC, Hall K. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481– 493.
 30. Miralles J, Soriano J, Negro J. Facial edema associated with thyroid autoimmunity. *Allergol Immunopathol* 2002;30(1): 47 – 50.
 31. Muhlemann M, Macrae K. Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Pathol* 1987;40:518-523.
-

Quadro e Tabelas

Quadro 1. Alterações tireóideas apresentadas por 43 pacientes com urticária crônica idiopática.

Alterações tireóideas			
54 tireopatias:	- 28 disfunções:	- 9 hipertireoidismos:	- 4 DG
			- 5 hipertireoidismos SC (etiologia a esclarecer)
	- 19 hipotireoidismos (16 SC)		- 5 TH
			-14 hipotireoidismos (etiologia à esclarecer)
	- 22 DAT:	- 17 TH	
		- 4 DG	
		- 1 TRAb positivo	
- 4 DN			

DAT: doença autoimune da tireoide; DN: doença nodular; SC: subclínico; TRAb: anticorpo contra o receptor da tireotrofina; Th: tireoidite de Hashimoto.

Tabela 1. Características demográficas de 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e de 75 indivíduos controles.

Característica demográfica	Grupos		p
	UCI	Controle	
Idade (anos)	36,5 (30,0 ; 49,0)	41,0 (35,0 ; 46,0)	0,096 *
Gênero feminino n (%)	91 (79,1)	62 (82,7)	0,547 [†]
Raça branca n (%)	100 (87,0)	65 (86,7)	0,923 [†]

*Teste de Mann-Whitney para amostras independentes (mediana e quartís); †Teste de Qui-Quadrado.

Tabela 2. Frequência de alterações tireóideas observadas em 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) e em 75 indivíduos controles.

Alterações tireóideas (%)	UCI	Controle	Valor-p*
Doença autoimune Tireóidea	19,1	17,3	0,525
Tireoidite de Hashimoto	14,8	17,3	0,839
Hipotiroidismo	16,5	8,0	0,089
Hipertiroidismo	7,8	0,0	0,012
Disfunção	24,3	8,0	0,004
Tireopatia em geral	37,4	21,3	0,016

*Teste de Qui-Quadrado.

Tabela 3. Características demográficas de 115 pacientes com urticária crônica idiopática (UCI), com e sem angioedema.

Característica demográfica	Angioedema	
	Sim N = 70 (60,9 %)	Não N = 45 (39,1 %)
Idade (anos)*	37,97 ± 12,44	36,83 ± 14,19
Gênero feminino n (%)†	59 (84,3)	33 (73,3)
Raça Branca n (%)†	60 (85,7)	41 (91,1)

* Média ± desvio-padrão, p = 0,642 (teste t de Student para amostras independentes). †Teste de Qui-Quadrado.

Tabela 4. Estimativa de chances de 115 pacientes com UCI, com alterações tireóideas, apresentarem angioedema (intervalo de confiança de 95%).

Alteração tireóidea	OR	IC (OR; 95%)
Doença autoimune	16,19	(2,07 – 126,86)*
Tireoidite de Hashimoto	10,85	(1,37 – 86,15)*
Tireopatia	7,53	(2,4 – 23,63)*
Disfunção	4,71	(1,30 – 17,09)*
Hipotireoidismo	4,64	(1,00 – 21,54)
Hipertireoidismo	3,28	(0,38 – 28,36)

* Estatisticamente significativo.

Legendas das Figuras

Figura 1. Distribuição percentual dos 115 pacientes com urticária crônica idiopática, com e sem angioedema, que apresentaram alterações tireóideas (DAT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; Hipo: hipotireoidismo).

Figura 2. Distribuição percentual dos 115 pacientes, com e sem alteração tireóidea, que apresentaram angioedema (DAT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; Hipo: hipotireoidismo).

Figura 1

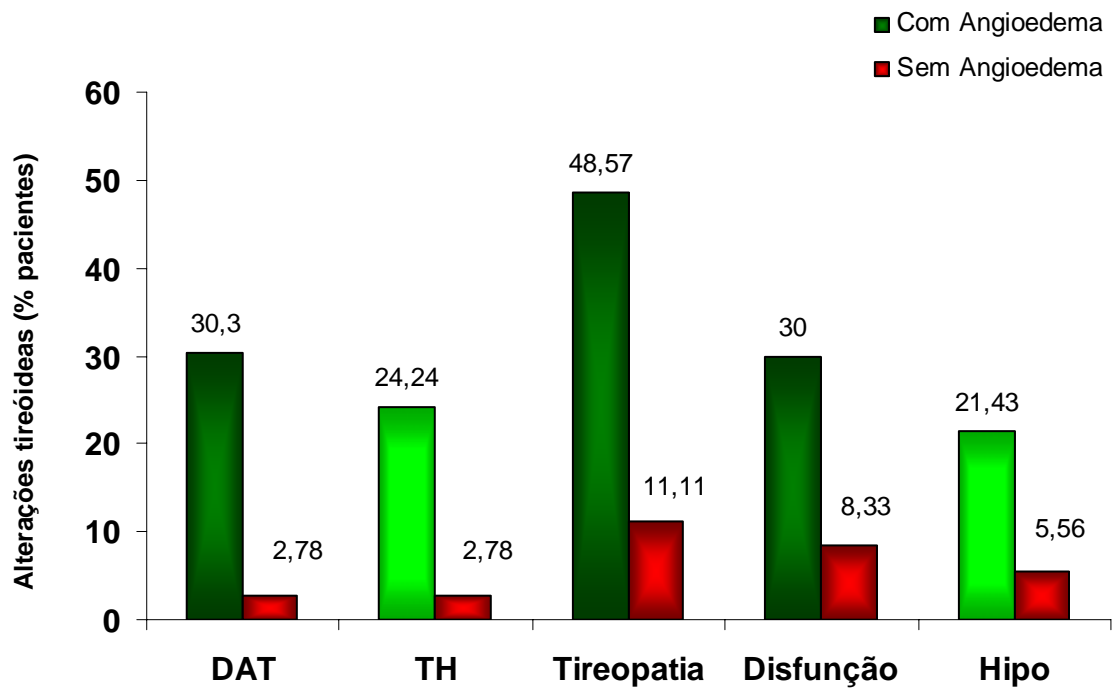


Figura 2

