

**MARIA REGINA CAVARIANI SILVARES**

**URTICÁRIA - ANGIOEDEMA CRÔNICO: CARACTERIZAÇÃO  
SÓCIO-DEMOGRÁFICA, CLÍNICA E ETIOLÓGICA  
- ESTUDO EM DOENTES ATENDIDOS NO HC - FMB - UNESP NO  
PERÍODO DE 1990 A 1998**

**Dissertação apresentada ao curso de pós-  
graduação em Patologia da Faculdade de  
Medicina da Universidade Estadual  
Paulista Júlio de Mesquita Filho, campus  
de Botucatu, para obtenção do título de  
mestre em Patologia.**

**Orientadora: Profa. Dra. Kunie Iabuki Rabello Coelho**

**BOTUCATU - 2001**

## DEDICATÓRIA

Ao **Paulo, Luiza e Otávio**, pelo grande amor que nos une.

Aos **meus pais (Zena e Wagner)** que nunca pouparam esforços na formação moral, intelectual e afetiva de seus filhos.

A meus **irmãos, sobrinhos e cunhados**, pelos momentos de alegria.

À Profa. **Neuza Lima Dillon**, pelo exemplo para nós, mulheres profissionais.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:**

À **Profa. Neuza Lima Dillon**, o meu eterno carinho e amizade, pelo incansável incentivo a formação profissional e afetiva de muitos dermatologistas espalhados por este Brasil.

À **Profa. Kunie Iabuke Rabello Coelho**, orientadora e grande incentivadora deste trabalho e de minha formação acadêmica.

À **Profa. Ivete Dalbem**, pelo auxílio e amizade desde o início deste trabalho, sem a qual, as dificuldades teriam sido maiores.

## **AGRADECIMENTOS:**

A todos que permitiram a realização deste trabalho, particularmente **aos pacientes e aos funcionários da Dermatologia.**

Aos professores e colegas do Departamento de Dermatologia e Radiologia: **Silvio Alencar Marques, Joel Carlos Lastória, Hamilton Ometto Stolf, Silvia Regina C. S. Barraviera, Vidal Haddad Junior e Luciana Patrícia Fernandes Abbade**, meus agradecimentos pela colaboração e compreensão.

À bibliotecária e amiga **Enilze de Souza Nogueira Volpato**, a quem aprendi a admirar e a querer bem, pela orientação na organização das referências bibliográficas, dentre outras coisas.

Aos **funcionários do ambulatório, da enfermaria**, dos laboratórios e da secretaria, pela colaboração.

A **Luiza, Rosângela, Eliete (auxílio fotográfico) e ao Waldir Antonio Magro**, não só pelo apoio à digitação como pela amizade.

Aos **residentes da dermatologia**, que souberam delicadamente compreender minha ausência.

Ao **Carlão (Depto de Cirurgia)**, que prontamente me acudiu nos momentos de pressa.

Aos **amigos e amigas** que dividiram comigo os bons e maus momentos, o meu eterno carinho.

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....
1.1	Definição .....
1.2	Histórico .....
1.3	Aspectos clínicos .....
	Patogenia.....
1.4	
1.5	Classificação .....
	Epidemiologia .....
1.6	
1.7	Causas .....
	Diagnóstico .....
1.8	
1.9	Tratamento .....
	OBJETIVOS .....
2.	PACIENTES E MÉTODOS
3.	RESULTADOS .....
4.	DISCUSSÃO .....
5.	CONCLUSÕES
	RESUMO
6.	
7.	SUMMARY
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....
9.	ANEXOS .....

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 - Definição

Urticária é uma erupção cutânea transitória, caracterizada por lesões localizadas na derme superficial, denominadas urticas. Urticas são máculas, pápulas e/ou placas eritemato-edematosas, pruriginosas, de aparecimento súbito, duração efêmera, que desaparecem sem deixar vestígios em minutos, horas ou dias, podendo recorrer por tempo indefinido. Resulta da liberação de mediadores químicos por células, como os mastócitos da pele e/ou basófilos circulantes, e tem a histamina como o principal mediador da inflamação (Degos, 1981; Cooper, 1991; Soter, 1991; 1999; Metzger, 1993; Habif, 1996; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998).

Quando o processo ocorre na derme superficial, a enfermidade recebe a denominação de urticária; ao ocorrer na derme profunda, tecido subcutâneo ou submucosa, é conhecida sob várias denominações, como: angioedema, edema de Quincke, edema angioneurótico ou urticária gigante; e, se ocorrer associação de urticária-angioedema com certos sintomas ou sinais como eritema difuso, prurido, hipotensão e arritmia cardíaca, a condição recebe a denominação de anafilaxia sistêmica. Frequentemente ocorre concomitância de urticária e angioedema (Champion et al., 1969; Kenneth, 1983; Black & Champion, 1998; Soter, 1999).

### 1.2 - Histórico

A história da urticária é tão antiga quanto a história da Medicina, havendo relatos desde a época de Hipócrates (séc. IV a.C.) como uma “enfermidade da noite” que surgia abruptamente e era extremamente fugaz (Schwartz et al., 1987). Foi a escola de Hipócrates que reconheceu a similaridade entre urticária, contato com pêlos da urtiga e picada de inseto (Czarnetzki, 1989).

A palavra urticária origina-se do latim *urtica*, cujo prefixo *ure* significa “queimar” e é referente à urtiga, planta da família *Urticaceae* em cujos pêlos, que revestem as folhas, há um fluído causador de prurido e ardor (Emmelin & Feldberg, 1947). Segundo Czarnetzki (1989), foi Plinius, no século I, quem introduziu a palavra

uredo (ardor) para designar a enfermidade e Hali Bem Abbas, no século X, o nome *essera* (montanha em árabe) em alusão à elevação da urtica sobre o nível da pele. Essa denominação foi utilizada na literatura médica por muito tempo, quando Zedler, no século XVIII, volta a denominá-la de *urticatio*, derivado da palavra *urere* (queimar).

Embora Donati em 1586 (século XVI) tenha descrito a associação de angioedema com urticária, em um jovem com alergia a ovos, e classificado essa associação como uma forma especial de apresentação de urticária, o termo urticária parece ter figurado pela primeira vez no século XVIII, em um artigo de Michael Valentini, cabendo a Juncker, em 1718, a primeira referência etiológica da doença, ao descrever a urticária causada por alimentos (Schwartz et al., 1987).

William Cullen, em 1769, utilizou a palavra “urticária” em sua *Synopsia Nosologiae Methodicae* para diferenciar um exantema febril de um “rush” causado por urtiga e Frank de Viena em 1792, no livro *De Curandis Hominis Morbus Epitome*, utilizou a palavra no sentido que empregamos hoje (Czarnetzki, 1989; Humphreys, 1997).

Humphreys (1997) em sua publicação sobre a história da urticária, referiu que em 1843, Robert Graves descreveu um único caso de angioedema facial em homem, mas que foi Milton de Edimburgo, em 1876, quem usou o termo urticária gigante para enfatizar sua condição clínica distinta. Quincke, em 1882, escreveu uma sinopse das características clínicas do angioedema, baseado em observações realizadas por ele e seu aluno de medicina, Eugen Dinkelacker. No decorrer dos estudos da enfermidade, Heberden, em 1767, descreveu o dermatografismo no livro *Medical Transactions*, porém, foi William Gull, um século depois (1853), o primeiro autor a usar o termo urticária factícia para designar lesões que apareciam em áreas de fricção de roupas ou pressão de qualquer natureza (Humphreys, 1997).

Em 1879, Paul Ehrlich, na Alemanha, observou que o mastócito era uma célula importante na fisiopatogenia da enfermidade ao conduzir trabalho experimental com o corante anilina, que, posteriormente, tornou-se o tema de sua tese.

Diversos cientistas deram a sua contribuição e entraram para a história da enfermidade. Assim, Portier & Richet, em 1902, descreveram uma reação anafilática em animais de laboratório após uma segunda injeção de um antígeno, ganhando o prêmio Nobel de física e medicina. Windaus & Vogt (1907) sintetizaram e investigaram a histamina (amina ativa), recebendo o prêmio Nobel de química em 1928 (Humphreys, 1997).

Em 1910, Dale & Laidlaw descreveram as propriedades da histamina em tecidos animais e vasos sangüíneos, demonstrando ser esta uma potente substância biologicamente ativa (Humphreys, 1997), e três anos depois, Hans Eppinger demonstrou a formação de urtica ao injetar histamina na pele, conforme referiu Czarnetzki (1989).

Humphreys (1997) relatou ainda que em 1927, Sir Thomas Lewis, analisando experimentalmente os vasos sanguíneos cutâneos e suas reações, descreveu a tríplice reação e o dermatografismo. Suas observações auxiliaram na compreensão do eritema arco reflexo e sua similaridade entre dermatografismo e o efeito da histamina na pele. Em 1937, Daniel Bovet recebeu o prêmio Nobel de fisiologia e medicina, 20 anos após seu trabalho pioneiro sobre substância química com propriedades anti-histamínicas específicas.

Não obstante o angioedema familiar (hereditário) ter sido descrito em 1888 por Sir Williams Osler, foi no ano de 1963 que Virginia Donaldson e Richard Evans, identificaram o defeito bioquímico dessa enfermidade, caracterizado pela deficiência do inibidor de C1 esterase, individualizando-o como entidade nosológica distinta do angioedema/urticária (Humphreys, 1997).

Apesar dos importantes adventos relatados por Humphreys (1997) na história da Urticária-angioedema, associado a outros fatos como: a identificação de concentrações significantes de histamina e acetilcolina em pêlos da *Urtica urens* por Emmelin & Feldberg em 1947, provando a relação desta planta à gênese da urticária, a descoberta da IgE por Ishizaka et al. (1966) e do uso e refinamento farmacológico dos anti-histamínicos, a urticária continua sendo um desafio para o médico e para o paciente, além de continuar motivando pesquisas que resultarão em melhor compreensão da enfermidade.

### **1.3 - Aspectos Clínicos**

Degos (1981) definiu o elemento eruptivo - urtica - como placa saliente, bem delimitada, irregular ou arredondada, de milímetros a centímetros de tamanho, coloração rósea clara, com centro mais esmaecido ou não, de consistência firme e intensamente pruriginosa. A erupção se compõe de número variável de lesões, limitando-se a uma região ou disseminada por todo o tegumento cutâneo, inclusive mucosas, podendo comprometer a deglutição e a respiração (angioedema). De início súbito, o surto de urticária desaparece em minutos, horas ou dias.

Enquanto o número, a forma, o tamanho e a localização das lesões de urticária são variáveis no tegumento cutâneo, o angioedema ocorre preferencialmente nos lábios, pálpebras, língua, glote, genitais e extremidades, podendo ou não comprometer o sistema respiratório, cardiovascular ou gastrointestinal (Degos, 1981; Cooper, 1991; Soter, 1991; 1999; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998). A urticária ocorre isoladamente no tegumento cutâneo em aproximadamente 50% dos pacientes; o angioedema isolado ocorre em cerca de 10%, e em 40%, ocorre associação de angioedema com urticária, determinando evolução mais grave ou mais prolongada (Champion et al., 1969).

Champion et al. (1969) observaram ainda que, quando a urticária ocorria sem angioedema, cerca de 50% dos doentes apresentavam regressão do quadro clínico em até um ano após o surto e, 20% o mantinham por mais de 20 anos. Se o quadro de urticária estivesse acompanhado de angioedema, cerca de 75% dos doentes mantinham o quadro clínico por mais de um ano e, 20% por mais de 20 anos; porém, os autores não comentam se essa evolução depende dos fatores desencadeantes da enfermidade e conseqüentemente de diferentes alérgenos.

Há unanimidade na literatura de que as urticas duram de minutos a horas, geralmente menos que 24 horas; o angioedema de 48 a 72 horas e que ambos podem ou não se acompanhar de outros sintomas ou sinais também decorrentes da liberação de histamina em diferentes órgãos como: dificuldade à deglutição ou respiração, mal-estar, febre, cefaléia, artralgia, náusea, vômito, diarréia e outros distúrbios gastrointestinais (Champion et al., 1969; Kenneth, 1983; Braun-Falco, 1984; Greaves & Lawlor, 1991; Soter, 1991, 1999; Habif, 1996; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998). Deve-se ainda considerar a possibilidade de estar ocorrendo uma forma especial da enfermidade, denominada de urticária vasculite, se a duração das lesões for maior que 24 a 48 horas e o quadro se acompanhar de comprometimento sistêmico e hiperpigmentação residual ou púrpura (Greaves, 1995; Charlesworth, 1996; Tharp, 1996; Sabroe & Greaves, 1997).

## **1.4 - Patogenia**

Urticária-angioedema é uma síndrome complexa, comum, multicausal e de alta prevalência na população geral. Expressa várias anormalidades que dependem fundamentalmente da ativação de mastócitos cutâneos e basófilos circulantes que contém em seu interior grande variedade de mediadores químicos, predominantemente histamina; e que, quando liberados produzem vasodilatação e aumento da permeabilidade local de capilares e vênulas resultando em eritema, edema e prurido. Quando liberados na derme superficial, originam a urticária; quando liberados na derme profunda, tecido celular subcutâneo ou submucosa, originam o angioedema, e quando liberados na circulação sanguínea, desencadeiam a anafilaxia sistêmica ou choque anafilático (Sheldon et al., 1954; Green et al., 1965; Monroe & Jones, 1977; Soter, 1991, 1999; Charlesworth, 1996; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998).

Entretanto, não está determinado definitivamente o mecanismo pelo qual os mastócitos são ativados e os mediadores liberados. Sabe-se que o processo pode ocorrer por diferentes estímulos, demonstrados pelos diferentes tipos de alérgenos desencadeantes, quer sejam alimentares, drogas, inalantes, contactantes, agentes infecciosos, doenças sistêmicas ou picadas de insetos. Há unanimidade na literatura de que o processo de ativação dos mastócitos pode ocorrer por mecanismos imunológicos, não imunológicos, pela combinação de ambos, ou ainda, por mecanismos desconhecidos (Green et al., 1965; Metzger, 1993; Soter, 1991, 1999; Black & Champion, 1998), e incluem:

### **1.4.1 - Reação de Hipersensibilidade Imediata Tipo I (mediada por IgE)**

Segundo a classificação de Gell & Coombs, o alérgeno interage com receptores para IgE da membrana celular dos mastócitos da pele e/ou basófilos circulantes, promovendo degranulação celular e liberação de histamina e diversos outros mediadores químicos, com conseqüente vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e extravasamento de plasma caracterizado clinicamente pelas urticas (Monroe & Jones, 1977; Soter & Wasserman, 1987; Soter, 1991; 1999; Metzger, 1993; Habif, 1996; Black & Champion, 1998). Antígenos específicos de alguns alimentos como peixes, nozes e chocolate; drogas e agentes terapêuticos como penicilina; aeroalérgenos e veneno de abelha (Hymenoptera) (Soter, 1991)

são exemplos desse mecanismo imunológico e são os responsáveis pela maioria dos casos de urticária/angioedema agudo (Monroe & Jones, 1977; Soter, 1991; Metzger, 1993; Habif, 1996; Black & Champion, 1998).

#### **1.4.2 - Reação de Hipersensibilidade Tipo III**

##### **1.4.2.1- Mediada pela ativação da via clássica do complemento**

Esta via é ativada pela combinação de antígenos com anticorpos da classe IgM ou IgG (IgG1, IgG2 ou IgG3) que cindem C1q em três fragmentos, formando as anafilatoxinas (C3a, C4a e C5a). Estas anafilatoxinas são capazes de induzir a liberação de histamina dos mastócitos e/ou basófilos. A fração C5a do complemento tem função quimiotática para neutrófilos, eosinófilos ou células mononucleares para o sítio da inflamação. Exemplo é a urticária vasculite cutânea (Kaplan, 1993; Metzger, 1993).

##### **1.4.2.2 - Mediada pela ativação da via alternativa do complemento**

O antígeno se liga ao anticorpo da classe IgA, formando complexo polissacarídico ou lipopolissacarídico, produzindo anafilatoxinas e liberando histamina (Metzger, 1993).

#### **1.4.3 - Liberação direta de histamina**

Há alguns agentes farmacológicos (morfina, polimixina, codeína; d-tubocurarine, tiamina, acetilcolina, opiáceos, radiocontrastes, composto 48/80); alimentares (morango) e drogas que presumivelmente alteram o metabolismo do ácido aracdônico (aspirina, anti-inflamatórios não hormonais, azocorantes e benzoatos) que podem agir diretamente, por mecanismo não imunológico, sobre os mastócitos, degranulando-os e liberando os mediadores químicos (Soter, 1991; Metzger, 1993; Habif, 1996).

#### **1.4.4 - Sistema formador de cinina no plasma**

Esse parece ter papel na urticária embora não necessariamente libere histamina. Um dos produtos desse sistema, a bradicinina, é conhecida por aumentar a permeabilidade vascular e causar vasodilatação, sem causar prurido. O

papel desse sistema na urticária não é claro. Deve estar relacionado à patogênese do angioedema hereditário e de alguns dos diversos agentes precipitantes ou agravantes da urticária (Metzger, 1993).

#### **1.4.5 - Fatores não específicos, facilitadores da vasodilatação**

São fatores que podem agravar a urticária crônica, como: febre, calor, ingestão de álcool, exercício físico, estresse emocional, hipertireoidismo, fatores hormonais pré e pós-menstrual ou pré e pós-menopausa, além de alguns conservantes de alimentos e medicamentos (Sehgal & Rege, 1973; Juhlin, 1981; Sibbald et al., 1991; Kaplan, 1993; Zuberbier et al., 1995; Black & Champion, 1998).

Há algumas formas de urticária crônica que têm sido associadas a algumas citocinas como a interleucina-5 (IL5), ao fator ativador de plaquetas e fator ativador de histamina, liberados pelos linfócitos T, pelas plaquetas ou mastócitos e que apresentam propriedades quimiotáticas para eosinófilos, cujas proteínas contidas em seus grânulos presumivelmente são capazes de prolongar a inflamação na pele e ampliar a resposta inflamatória (Metzger, 1993).

Trabalhos recentes demonstraram que um terço dos doentes com urticária crônica idiopática (CIU) tem auto-anticorpo liberador de histamina circulante, com alta afinidade para o receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI) (Hide et al., 1993; Sabroe & Greaves, 1997; Kozel et al., 1998), ocasionando a degranulação celular; no entanto, o mecanismo pelo qual isso acontece, ainda não está esclarecido.

Diversas revisões sobre os mecanismos fisiopatológicos da urticária foram descritas na literatura e, em todas, o mastócito é reconhecido como a célula efetora central e a histamina como o principal mediador químico da inflamação (Kaplan, 1993; Metzger, 1993; Hide et al., 1994; Black & Champion, 1998; Sampaio & Rivitti, 1998; Soter, 1999).

A evidência de que a histamina é o principal mediador químico da inflamação foi baseada na descrição da tríplice resposta cutânea, na qual a injeção intradérmica de histamina mimetizava esta resposta, expressando assim eritema (por vasodilatação capilar), edema (por aumento da permeabilidade capilar), eritema secundário, (reflexo axônico), bem como causava prurido localizado, a maior característica da urticária, (Lewis, 1927 apud Degos, 1981). A essa evidência somam-se algumas outras observações como: a freqüente resposta clínica à terapêutica anti-histamínica; a elevação de histamina no plasma ou na pele

encontrada em certas formas de urticária e a degranulação de mastócitos na pele (Metzger, 1993, Black & Champion, 1998).

Habif (1996) considera que qualquer que seja o estímulo para a degranulação celular, haveria ativação de grupos de receptores de membranas de mastócitos com conversão da adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (AMPc) ou a conversão de guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclica (GMPc). O aumento da concentração intracelular de GMPc ou a diminuição de AMPc iniciaria ou inibiria a liberação de histamina respectivamente.

Uma vez liberada, a histamina ativa receptores de histamina presentes na membrana celular, denominados de receptores H1 e H2. Quando receptores H1 são estimulados, promovem contração das células endoteliais e vasodilatação com extravasamento de fluido, resultando em eritema, edema e prurido (urtica). Promovem também contração da pequena musculatura do trato respiratório e do trato gastrointestinal, que por estímulo sensoriomotor desencadeiam prurido e espirros. Os receptores H2, presentes nos vasos sanguíneos, nas membranas dos mastócitos e em outras localizações, quando estimulados, induzem a vasodilatação e inibem a produção de histamina, por feedback negativo. A ativação só de receptores H2 promove aumento da secreção gástrica. Estímulo dos receptores H1 e H2 causam hipotensão, taquicardia, rubor e cefaléia (Monroe & Jones, 1977; Habif, 1996).

Além da importância dos mediadores histamínicos na patogênese da urticária crônica, há os mediadores não histamínicos, como os lípidos eicosanóides, predominantemente prostaglandina D2 e leucotrieno C4; os mediadores pré-formados, como as proteases (triptase, quimase, e carboxipeptidase); as proteoglicanas (heparina, e sulfato de condroitina) e as interleucinas IL4, IL3, IL5 e TNF-alfa. Esses mediadores são importantes na regulação do tipo celular presente no processo inflamatório cutâneo, aqui incluídos os eosinófilos, neutrófilos e basófilos e seu papel ainda não está bem esclarecido ( Hide et al., 1994; Sabroe & Greaves, 1997; Black & Champion, 1998). A proximidade dos mastócitos com os nervos sensoriais facilita o envolvimento dos neuropeptídeos, como o polipeptídeo vasoativo intestinal (somatostatim e substância P), que auxiliam na degranulação celular ( Black et al., 1990; Black & Champion, 1998).

### **1.5 - Classificação**

Não há uma classificação universalmente aceita para as diferentes apresentações de urticária. Alguns autores utilizaram a classificação etiológica para urticária/angioedema (Siegel & Bergeron, 1954; Sehgal & Rege, 1973; Champion, 1988; Braun-Falco, 1984; Kaplan, 1993; Kozel et al., 1998) e outros adotaram a classificação baseada nos aspectos fisiopatogênicos (Soter, 1991; 1999; Henz, 1998).

Black & Champion (1998) utilizaram a classificação baseada em aspectos clínicos e fatores desencadeantes, porém, referiram haver inconsistências inerentes à enfermidade. Outros autores chamaram a atenção para a freqüente ocorrência da associação entre diferentes tipos de urticária, particularmente entre as urticárias físicas ou, entre as urticárias crônicas idiopáticas com as urticárias físicas, especialmente dermografismo ou pressão tardia; dificultando ainda mais uma exata classificação (Champion et al., 1969; Sibbald et al., 1991; Humphreys & Hunter, 1998).

A urticária pode ser classificada, quanto ao tempo de duração, em aguda e crônica. É considerada aguda, se o quadro clínico persistir no máximo por quatro semanas, segundo Mitchell et al. (1957) ou, de seis a oito semanas, segundo outros autores (Hellgren & Hersle, 1964; Miller et al., 1968; Small et al., 1982; Harris et al., 1983; Kenneth, 1983; Cooper, 1991; Soter, 1991; Greaves, 1995; Charlesworth, 1996; Habif, 1996; Tharp, 1996; Sabroe & Greaves, 1997; Humphreys & Hunter, 1998) ou ainda, de seis a 12 semanas (Kennard & Ellis, 1991). É considerada crônica, se o tempo de duração do quadro clínico for maior que o citado anteriormente. Há autores que a consideram crônica, se houver pelo menos uma crise a cada quatro semanas, por um período de pelo menos seis meses (Green et al., 1965; Nizami & Baboo, 1974) e outros, se houver crises por mais de 3 meses consecutivos (Sehgal & Rege, 1973; Sibbald et al., 1991).

O quadro clínico da urticária aguda em nada difere da urticária crônica. Henz & Zuberbier (1998) consideraram urticária aguda contínua, aquela em que o quadro clínico era diário, por período menor ou igual a seis semanas e aguda intermitente, aquela em que as crises ocorriam em intervalos não regulares por um período de até seis semanas; crônica contínua, para crises diárias (ou ininterruptas) e, recorrente (ou intermitente), para crises a intervalos variáveis (de dias a semanas) por mais de seis semanas.

## 1.6 - Epidemiologia

A incidência de urticária (aguda ou crônica) na clínica geral, é de aproximadamente 4,3 por 1000 doentes e a prevalência é de 5,0 por 1000 doentes e, em doentes dermatológicos não hospitalizados, estima-se que de 1,4% a 2,4% tiveram urticária ou angioedema (Kozel et al., 1998). Estima-se ainda que 12% a 24% da população geral já apresentou pelo menos um episódio de urticária-angioedema, no decorrer da vida (Sheldon, 1954; Champion et al., 1969; Hellgren, 1972; Nizami & Baboo, 1974; Monroe, 1977; Cooper, 1991; Sibbald et al., 1991; Greaves, 1995; Charlesworth, 1996; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998; Humphreys & Hunter, 1998; Kozel et al., 1998). Hellgren & Hersle (1964), em estudo de 1204 doentes dermatológicos, encontraram prevalência de 1,85%, à semelhança do encontrado por Sehgal & Rege (1973) na Índia e por Humphreys & Hunter (1998) na Escócia.

No que se refere à idade e ao sexo, a urticária aguda ocorre principalmente em adultos jovens e crianças e a urticária crônica em mulheres de meia idade (Champion et al., 1969; Monroe & Jones, 1977; Harris et al., 1983; Juhlin, 1981; Kenneth, 1993; Cooper, 1991; Soter, 1991; Greaves, 1995; Tharp, 1996; Sabroe & Greaves, 1997); entretanto, urticária-angioedema pode ocorrer em qualquer idade.

Não está comprovado haver maior incidência da enfermidade em doentes atópicos. Sabe-se que doentes com história pessoal ou familiar de atopia podem também ter história de urticária (Champion et al., 1969). Monroe & Jones (1977) referiram que urticária aguda pode ocorrer com maior freqüência em indivíduos atópicos, porém, esta relação não foi estabelecida para urticária crônica, com o que concordam outros autores (Charlesworth, 1996; Greaves, 1995).

Urticária aguda é comumente um episódio único, breve, autolimitado, cuja suspeita causal pode ser aventada mais facilmente que na urticária crônica (Cooper, 1991; Sibbald et al., 1991; Tharp, 1996). Há autores que citam drogas e alimentos como as causas mais comuns de urticária aguda (Sibbald et al., 1991; Soter, 1991; Tharp, 1996; Sabroe & Greaves, 1997; Black & Champion, 1998).

Segundo diferentes autores, a causa da urticária crônica é variável e de difícil confirmação (Monroe & Jones, 1977; Cooper, 1991; Sibbald et al., 1991; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998). Alguns autores encontraram relação causal em 15% a 25% dos casos (Champion et al., 1969; Monroe et al., 1977; Small et al., 1982; Sibbald et al., 1991; Kennard & Ellis., 1991; Greaves, 1995; Tharp, 1996) até

56% (Humphreys & Hunter, 1998; Kozel et al., 1998), todavia, Cooper (1991) referiu que, na prática, a identificação ocorre em menos de 10% dos casos.

## **1.7 - Causas**

As causas desencadeantes da urticária-angioedema crônica são múltiplas e complexas de se estabelecer, o que levou Charlesworth (1996) a comparar a enfermidade a um sintoma semelhante à resposta febril, cuja expressão varia desde estados infecciosos (bacterianos, fúngicos ou parasitários) até malignidade; além de outras causas como: medicamentos, alimentos, aditivos alimentares, inalantes, contactantes, agentes físicos (frio, calor, exercícios, sol, luz, água, vibração, pressão), fatores genéticos, psicogênicos e doenças sistêmicas. Existem ainda fatores considerados agravantes ou favorecedores da vasodilatação como o álcool, calor, febre, exercícios, estresse emocional, pressão local e sudorese que dificultam ainda mais o estabelecimento da causa do quadro urticariforme (Kennweth, 1983; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998; Kozel, 1998; Soter, 1999). Segundo Black & Champion (1998); são causas a considerar:

### **1.7.1 - Drogas**

As drogas podem induzir ou exacerbar a urticária, sobretudo a aguda. Qualquer uma deve ser investigada como eventual causa, porém, o exemplo clássico é a penicilina, presente não só como medicamento, mas também em diversos produtos como bebidas, vacinas antivirais, outros medicamentos e alguns alimentos (Ormerod et al., 1987; Kaplan, 1993). Além disso, a penicilina pode dar reação cruzada com a cefalosporina, dificultando ainda mais a sua confirmação como causa. Outras drogas incluídas na investigação devem ser os sedativos, analgésicos, antiinflamatórios, tranqüilizantes, diuréticos, laxantes, vitaminas, supositórios e agentes hipoglicemiantes. Drogas como os salicilatos e outros antiinflamatórios não hormonais, também podem estar presentes em preparações medicinais e alimentares, e exacerbar o quadro de urticária em 30% a 67%, como sugerem Michaelson & Juhlin (1973), Stevenson (1984) e Swain et al. (1985). Acredita-se que doentes que reagem com a aspirina podem também reagir com antiinflamatórios não hormonais, corantes, especialmente a tartrazina, e conservantes, como o benzoato (Michaelsson & Juhlin, 1973). O mecanismo da urticária induzida por drogas pode ser imunológico, via reação tipo I e III, ou não imunológico (Monroe & Jones, 1977) e a

reação urticariforme pode ocorrer rapidamente de 2 a 20 minutos ou em até 20 horas após a sua ingestão (Beltrani, 1996).

### **1.7.2 - Alimentos e aditivos alimentares**

Há divergência entre os autores em relação ao papel dos alimentos na etiologia da urticária crônica (Beal, 1964) porém, numerosos alimentos têm sido relacionados, podendo ocorrer por mecanismo imunológico ou não imunológico (Henz & Zuberbier, 1998a). A frequência varia segundo diferentes autores de 2% a 73% (Siegel & Bergeron, 1954; Green et al., 1965; Juhlin, 1981; Henz & Zuberbier, 1998b). Há quem afirme que alimentos podem ser causa de urticária aguda, porém, raramente de urticária crônica (Kaplan, 1993; Greaves, 1995).

Há relatos de que, além de alimentos “in natura,” certos aditivos alimentares podem desencadear ou agravar a urticária crônica-angioedema, porém, ainda não se conseguiu estabelecer a frequência (33%) citada por alguns autores, em trabalhos duplos cegos (Juhlin, 1981).

A exata porcentagem de reações a aditivos alimentares também não é conhecida, mas é considerada importante em menos que 10% dos doentes com urticária crônica (Cooper, 1991) Os aditivos alimentares mais frequentemente implicados são as tartrazinas incluindo outros azo-corantes como amarente e corantes amarelos. Conservantes como os benzoatos, e antioxidantes, como os hidroxitoluenos e hidroxianisol butilato, podem também ser causa, porém, são menos frequentes. Sulfitos, glutamato monossódico e aspartame, raramente são causas de urticária e, quando implicados, usualmente desencadeiam urticária aguda (Black & Champion, 1998).

Os corantes e conservantes, encontrados em vários produtos medicinais e alimentares, podem também ser apontados como causa de urticária. Há, porém, dificuldades em confirmá-los como causa, porque testes cutâneos não comprovam a causa alimentar e, testes de provocação oral com as substâncias suspeitas, podem ser positivos em menos que 10% dos doentes (Black & Champion, 1998).

### **1.7.3 - Infecções / Infestações**

Infecções virais e infecções bacterianas em dentes, seios da face, trato urinário e vesícula biliar devem ser pesquisadas como fator causal de urticária crônica, embora considerados raros (Sibbald et al., 1991; Kaplan, 1993; Black & Champion, 1998).

Infecções por *Candida albicans* e mais recentemente, *Helicobacter pylori*, embora descritas como possíveis agentes causais, são raras (Kaplan, 1993; Black & Champion, 1998; Tebbe et al., 1996; Schnyder et al., 1999). Parasitas intestinais são causas raras em países desenvolvidos, e podem ser suspeitos se houver história de parasitose, eosinofilia sanguínea e ou confirmação através do exame protoparasitológico (Kaplan, 1993; Black & Champion, 1998).

#### 1.7.4 - Inalantes

Pólen de grama, esporos de fungos (mofo), pêlos de animais, ácaros de poeira caseira e, eventualmente, fumaça de cigarro, e certos alérgenos químicos (como o látex) e alimentares, (como o amendoim) podem, mesmo que raramente, provocar urticária aguda ou crônica, com ou sem asma ou rinite associada (Numata et al., 1979). Frequentemente esta causa se associa a sintomas respiratórios e tem característica sazonal (Monroe & Jones, 1977).

#### 1.7.5 - Doenças sistêmicas

Doenças sistêmicas devem ser pesquisadas e quase sempre são sugeridas pela história e ou exame físico. Doenças do colágeno, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e macroglobulinemia IgM (síndrome de Schnitzler) usualmente são causas de urticária crônica vasculite. Hiper e hipotireoidismo também são algumas das enfermidades relacionadas com a urticária crônica, tendo sido encontrado aumento da incidência de anticorpos anti-tireoideanos e distúrbios da função tireoidiana em alguns casos (Leznoff & Sussman., 1989). Kaplan (1993) referiu que urticária pode ser sintoma inicial de hipertireoidismo, havendo regressão do quadro dermatológico quando houver controle da enfermidade tireoidiana.

Apesar de certas enfermidades sistêmicas, como os linfomas e doença vascular do colágeno, cursarem com deficiência adquirida do inibidor de C1 esterase ( Kenneth, 1983; Black & Champion, 1998), não há evidências convincentes da maior associação de urticária crônica e malignidade (Lindelof et al., 1990).

### **1.7.6 - Ciclo menstrual e gravidez**

Pode ocorrer urticária relacionada ao ciclo menstrual e com a gravidez, porém, é de difícil avaliação. Se ocorrer somente ou preferencialmente no período pré-menstrual, deve ser avaliada a possibilidade de haver sensibilidade à progesterona. Há quem sugira mecanismo imune para esta causa, porém, mecanismo não imune para a urticária com nível alterado de progesterona foi sugerido por Wilkinson et al. (1995). O estrógeno raramente é citado como causa.

### **1.7.7 - Implantes**

Metal para implante de fêmur, próteses dentárias e amálgamas podem ser causas de urticária (Black & Champion, 1998).

### **1.7.8 - Causas psicológicas**

O prurido, principal sintoma da urticária, pode ser influenciado por estresse psicológico, depressão e ansiedade, no entanto, essa influência é difícil de ser avaliada cientificamente e pode ser superestimada (Sheehan-Dare et al., 1990).

## **1.8 - Diagnóstico**

Urticária-angioedema é de fácil diagnóstico clínico, porém, de difícil abordagem laboratorial e terapêutica, em virtude da multiplicidade e complexidade em se estabelecer quais as causas potencialmente desencadeantes (Tharp, 1996). Embora a expressão clínica como: tempo de duração do quadro dermatológico, morfologia e localização das lesões, intensidade do quadro clínico e evolução (contínua ou por episódios recorrentes) varie de doente para outro, as características clínicas fundamentais de eritema, edema e prurido de início súbito, duração efêmera e desaparecimento espontâneo, são comuns a todas as formas de urticária. Frequentemente as urticas não estão presentes no momento da consulta; por isso, vários autores propõem que a história clínica seja completa e minuciosa a fim de que o diagnóstico seja feito e a procura da causa seja desencadeada. Segundo os mesmos autores, a história completa, o exame dermatológico e o exame físico devem preceder a qualquer procedimento laboratorial, não existindo procedimento

padrão preconizado pela literatura ( Kenneth, 1983; Schwartz et al., 1987; Black et al., 1991; Black & Champion, 1998; Cooper, 1991; Soter, 1991; Greaves, 1995; Henz, 1998; Kozel et al., 1998; Zuberbier et al., 1995).

### **1.9 - Tratamento**

A maneira mais eficaz de se controlar a enfermidade é com a identificação, suspensão ou eliminação da causa e dos fatores agravantes (Champion et al., 1969; Small, 1982; Kenneth, 1983; Kennard & Ellis, 1991; Soter, 1991; Tharp, 1996).

Com relação aos agentes farmacológicos, os mais utilizados e capazes de reduzir mais rapidamente o desconforto provocado pelos sintomas são os anti-histamínicos. Os anti-histamínicos antagonistas de receptores H1 de primeira e segunda gerações podem ser utilizados isoladamente ou em combinação, além de ser eventualmente necessária a associação de antagonistas de receptores e H2. Corticoterapia sistêmica e epinefrina subcutânea são drogas indicadas na anafilaxia e na urticária crônica de difícil controle com anti-histamínicos. Medicamentos antidepressivos e agentes imunossupressivos podem ser utilizados temporariamente na urticária crônica não responsiva a terapêutica convencional (Kennard & Ellis, 1991).

Considerando-se as múltiplas variáveis relativas a diferentes aspectos da urticária-angioedema, este trabalho tem como **Objetivos:**

Descrever a população portadora de urticária crônica-angioedema atendida pela clínica dermatológica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, no período de agosto de 1990 a janeiro de 1998, caracterizando:

- 1 - Os aspectos sóciodemográficos (idade, sexo, etnia, estado civil, ocupação, zona de residência e procedência);
- 2 - As manifestações clínicas;
- 3 - Os fatores causais;
- 4 - Os fator (es) agravante(s);
- 5 - O tempo de seguimento e a evolução da enfermidade.

\*Aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FMB- UNESP (processo nº 1411-90 ).

## **2. PACIENTES E MÉTODOS**

### **2.1 - Seleção dos pacientes**

#### **2.1.1 - Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo os doentes que compareceram ao ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no período de agosto de 1990 e janeiro de 1998, apresentando história ou quadro clínico dermatológico de urticária crônica associado ou não a angioedema.

Todos foram esclarecidos quanto aos propósitos do estudo e assinaram o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP \*.

#### **2.1.2 - Critérios de exclusão**

Foram excluídos todos os doentes com diagnóstico de Urticária-angioedema agudo ou angioedema hereditário.

### **2.2 - Conceitos**

Urticária é uma erupção cutânea transitória caracterizada por lesões denominadas urticas. Urticas são máculas, pápulas e/ou placas eritemato-edematosas, pruriginosas, de aparecimento súbito, duração efêmera e desaparecimento sem deixar vestígio em minutos, horas ou dias, e que se repete com episódios diários ou a intervalos não regulares (Dego,1981; Cooper, 1991; Soter, 1991; 1999; Metzger, 1993; Tharp, 1996; Black & Champion, 1998). Foi considerada urticária crônica o quadro clínico que persistisse por seis semanas ou

mais, diariamente ou a intervalos não regulares, e agudo, o quadro clínico que persistisse por até seis semanas.

Angioedema é o edema súbito da mucosa ou do tecido celular subcutâneo, de localização nos lábios, pálpebras, extremidades ou genitália com comprometimento ou não do sistema respiratório, cardiovascular ou gastrointestinal. Foi considerado agudo, o quadro clínico que persistisse por até seis semanas, diariamente ou com reaparecimento a intervalos não regulares e, crônico, se persistisse além de seis semanas ( Black & Champion, 1998). Urticária-angioedema, é a ocorrência concomitância dos dois quadros clínicos.

Angioedema hereditário é uma enfermidade autossômica dominante, causada por deficiência do inativador da primeira fração do complemento, determinando surtos de angioedema.

Asma é uma doença inflamatória crônica de vias aéreas inferiores, caracterizada por episódios dispnéicos, sibilos, roncos, tosse seca evoluindo para produtiva (Metzger, 1993).

Rinite é uma inflamação da mucosa nasal, caracterizada por períodos de espirros, rinorréia e congestão com duração de pelo menos uma hora por dia (Metzger, 1993).

Bronquite crônica é a presença de tosse produtiva crônica durante três meses ao ano, por pelo menos dois anos consecutivos. (Macchione, 1996).

Sinusite é uma doença inflamatória da mucosa que reveste os seios paranasais caracterizada por cefaléia, dor facial, febre, secreção nasal mucopurulenta ou sanguinolenta, uni ou bilateral (Metzger, 1993).

Eczema é uma dermatites caracterizadas por eritema, edema, vesiculação, secreção, crostas, escamas e liquenificação, que surgem concomitantes ou em tempos diferentes, determinando os aspectos multiformes dos eczemas (Sampaio & Rivitti, 1998).

### **2.3 - Variáveis**

Foram obtidas através de um protocolo previamente testado e estabelecido para os objetivos do trabalho (anexo 1).

**2.3.1** - Para caracterização dos aspectos sócio-demográficos foram incluídos os seguintes itens:

Idade: Os doentes foram distribuídos a intervalos de 10 anos, de 0 meses até 50 anos ou mais, assim:

0-10  
10-20  
20-30  
30-40  
40-50  
50 e mais

Sexo: Masculino e Feminino.

Etnia: Branca e Não branca.

Estado civil: - União estável (casado, amigado, amasiado)

- Solteiro

- Viúvo

Ocupação: As ocupações foram distribuídas segundo a Classificação Brasileira de Ocupação (anexo 2).

Zona de residência: urbana, rural, urbana e rural

Procedência: Botucatu, outras cidades da Direção Regional de Saúde XI (DIR XI), outras DIR (anexo 3).

**2.3.2** - Para a avaliação dos aspectos clínicos da enfermidade, considerou-se:

Surto ou episódio - cada manifestação clínica de urticária-angioedema;

Tempo de enfermidade - o tempo médio decorrido entre o primeiro surto de urticária e o dia da consulta no ambulatório de urticária (em meses);

—  
—  
—  
—  
—

a) Anamnese, considerou-se:

-ambiente doméstico: a sua residência;

-ambiente de trabalho: o local onde o doente trabalhava, por período de 4 a 8 horas por dia;

-substâncias ambientais: as substâncias inaladas, ingeridas ou contatadas pelo doente nos ambientes de trabalho ou doméstico;

-atividade de lazer: a atividade de entretenimento, sem remuneração;

-cosmético: substâncias (inaladas ou contatadas) usadas para fins de higiene ou estética da pele, cabelos ou unhas;

-hábito: o ato repetitivo incorporado à rotina do paciente, como fumar e ingerir álcool (uso/costume);

-Medicamento: substâncias alopáticas ou homeopáticas inaladas, ingeridas ou contatadas, de uso rotineiro ou esporádico para fins terapêuticos;

-alimento: substâncias ingeridas com a finalidade de nutrição (Ferreira, 1971);

-infecções/Infestações: alterações em vias aéreas superiores, trato digestivo e gênito urinário.

b) Exame dermatológico:

Foi realizado de acordo com o protocolo utilizado pela disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu e as

enfermidades encontradas foram classificadas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID – 10). Durante o exame dermatológico foi realizado o teste do dermatografismo.

c) Exame físico completo:

Foi realizado segundo o protocolo da disciplina e as enfermidades encontradas foram catalogadas segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID-10), após confirmação por exames subsidiários e/ou interconsultas com outras especialidades clínicas.

d) Exames subsidiários:

Após a primeira consulta ambulatorial de urticária, todos os doentes foram submetidos aos seguintes exames subsidiários: hemograma completo com velocidade de hemossedimentação (VHS), Urina I e protoparasitológico de fezes. Frente a necessidade indicada pela anamnese, exame dermatológico ou exame físico, foram solicitados outros exames como: glicemia de jejum, função hepática, função renal, função tireoideana, provas inflamatórias, sorologias para colagenose, toxoplasmose, hepatite, dosagem de IgE, radiologia, biópsia, prick-test, exame micológico direto.

Os exames laboratoriais foram realizados na Seção de Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelas técnicas previamente padronizadas e utilizados na rotina:

-Hemograma completo, pelo método de contagem eletrônica (Coulter-Counter).

-Dosagem de hemoglobina e hematócrito, pelo método de microhematócito em tubo capilar 47.

-Velocidade de hemossedimentação (VHS), pela técnica de Wintrobe (Guimarães & Guerra, 1976).

-Urina I, por tiras reativas com leitura pelo clinitek – 200+

-Protoparasitológico de fezes, pelo método de Hoffman, Faust e, Rugai

Foram realizados, ainda, conforme sugestão da história ou quadro clínico, testes complementares de provocação, adicionais para o diagnóstico de urticária, a saber:

- a - Teste do cubo de gelo: para o diagnóstico de urticária ao frio, realizado com aplicação de cubo de gelo envolto em um saco plástico na face extensora do antebraço por 20 minutos e observação por 15 minutos, após sua retirada;
- b - Água: para o diagnóstico de urticária aquagênica, realizado com aplicação de compressas molhadas na temperatura ao redor de 37°C por 20 minutos e observação por 15 minutos após sua retirada;
- c - Exercício físico: para o diagnóstico de urticária colinérgica, realizado com percurso não estabelecido por 20 minutos e observação clínica por 15 minutos;
- d - Sol: para o diagnóstico de urticária ao sol, realizado por exposição ao sol por 20 minutos e observação clínica por 15 minutos após o término;
- e - Medicamentos: para o diagnóstico de urticária medicamentosa, realizado com a ingestão do medicamento suspeito, porém não confirmado, com o doente internado ou não e sob observação por 48 horas no mínimo;
- f - Dieta de exclusão e reintrodução alimentar: para o diagnóstico de urticária alimentar (Anexo 4);
- g - Teste de contato de leitura imediata: para o diagnóstico de urticária de contato. realizado pela aplicação aberta de alérgeno (s) suspeito(s) na face extensora do antebraço por 20 minutos e observação após sua retirada por 20 minutos. O controle negativo foi feito com solução salina e/ou vaselina sólida de acordo com o alérgeno em questão;
- h - Prick-test ou teste de puntura: para o diagnóstico auxiliar de urticária por inalação de aeroalérgenos, realizado pela aplicação de gotas dos alérgenos suspeitos e puntura superficial destas na face extensora do antebraço, com leitura após 20 minutos. O controle negativo foi realizado com

soro fisiológico e o positivo com histamina milesimal (Rios & Carvalho, 1995).

Os testes cutâneos de provocação foram realizados em conjunto com o setor de testes cutâneos do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### **2.3.5 - Para avaliação do seguimento e evolução, padronizou-se:**

Conduta - foi a orientação e / ou prescrição medicamentosa dada ao doente em função da hipótese diagnóstica principal e secundária;

Evolução - a situação clínica do doente na última consulta, assim distribuída:

Controlado - quando houve desaparecimento do quadro dermatológico, com ou sem tratamento;

Inalterado - quadro clínico inalterado durante o período de acompanhamento (da primeira à última consulta);

Melhorado - quando houve apenas melhora do quadro dermatológico, demonstrada por diminuição do número, tamanho, e tempo de duração, e aumento dos intervalos entre os surtos;

Piorado - quando houve aumento do número e tamanho das lesões, do tempo de duração dos surtos e das lesões e diminuição do intervalo entre os surtos.

Ignorado - quando o doente compareceu só à primeira consulta.

## **2. 4 - Análise Estatística**

Foi realizado um estudo longitudinal descritivo do tipo prospectivo no qual os dados foram coletados do protocolo previamente elaborado e testado para os doentes. Foram transcritos para um instrumento semi estruturado, previamente testado, codificados, digitados e analisados. O banco de dados foi construído com o auxílio do pacote Epi-Info (versão 6,04) e as análises estatísticas executadas através do pacote estatístico SPSS (versão 10.01). As associações de frequências entre as

variáveis foram estabelecidas pelo teste do Qui-Quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. As diferenças entre as médias pelo teste t de Studente. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância de 5% (0,005).

### 3. RESULTADOS

**Tabela 1** – Distribuição relativa e absoluta da idade, etnia e estado civil, segundo o sexo, dos doentes de urticária crônica-angioedema.

Variável	SEXO			
	Feminino	Masculino	Total	
	N=95 (100%)	n=30 (100%)	n=125 (100%)	
Idade	0 –  10	01 (1,1)	01 (3,3)	02 (1,6)
	10 –  20	16 (16,8)	09 (30,0)	25 (20,0)
	20 –  30	18 (18,9)	06 (20,0)	24 (19,2)
	30 –  40	27 (28,4)	05 (16,7)	32 (25,6)
	40 –  50	19 (20,0)	03 (10,0)	22 (17,6)
	50 e mais	14 (14,7)	06 (20,0)	20 (16,0)
	Média	35,3	32,1	38,7
Etnia	Branços	90 (44,7)	28 (93,3)	118 (94,4)
	Não brancos	5 (5,3)	2 (6,7)	7 (5,6)
Estado Civil	Solteiro	36 (37,9)	15 (50)	51 (40,8)
	Casado	59 (62,1)	15 (50)	74 (59,2)

Foram estudados 125 pacientes: 76% (95) do sexo feminino e 24% (30) do masculino. Considerando-se ambos os sexos, o maior número de casos (25,6%) ocorreu no intervalo de idade entre 30 e 40 anos. Para as mulheres, a faixa etária de maior frequência foi a de 30 a 40 anos (28,4%) e, para os homens, a de 10 a 20 anos (30%). Apenas 1,6% era de menores de 10 anos e 16% maiores de 50 anos. A idade mínima encontrada foi de 3 anos e a máxima de 77 anos; a idade média para as mulheres foi de 35,3 ( $\pm 15,4$ ) anos e de 32,1 ( $\pm 17,6$ ) anos para os

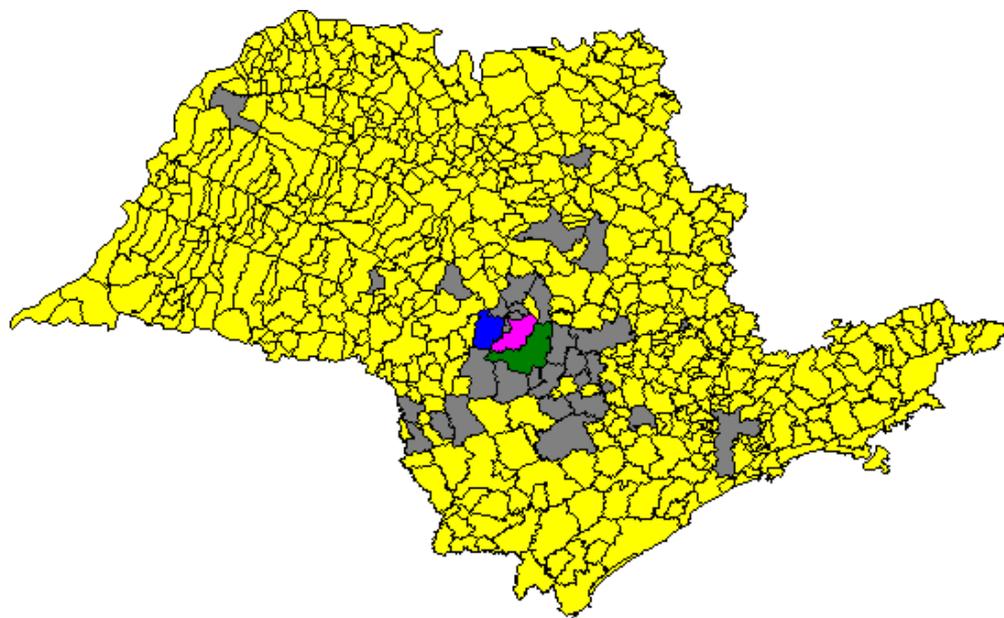
homens ( $p=0,3$ ). Quanto à etnia, 94,4% (118) era de etnia branca e 5,6% não branca; 40,8% eram solteiros e 59,2% casados (Tabela 1).

**Tabela 2** - Distribuição dos doentes quanto ao grupo ocupacional.

Grupo Ocupacional		n = 125 (100%)
Ativos	Prestação de serviço	14 (11,2)
	Técnico científico, artístico e auxiliares	13 (10,4)
	Industriarios	10 (8,0)
	Proprietários / Administrativos	09 (7,2)
	Agrícola	06 (4,8)
	Comerciaros	05 (4,0)
	Transporte e comunicações	02 (1,6)
Outros	Dona de casa	40 (32,0)
	Estudante	19 (15,2)
	Aposentado	05 (4,0)
	Menor	01 (0,8)
	Desempregado	01 (0,8)

Quanto à ocupação, 52,8% (66) encontrava-se fora do grupo representante da força de trabalho (representados pelas donas de casa em 32%, estudantes em 15,2%, aposentados em 4,0% e menores e desempregados em 0,8%) seguido de 11,2% (14) do grupo prestador de serviço; 10,4% (13) do grupo de técnicos, científicos, artísticos e auxiliares; 8,0% (10) ao grupo de industriarios; 7,2% (9) ao de proprietários administrativos, supervisores e auxiliares; 4,8% (6) ao grupo agrícola; 4,0% (5) ao grupo dos comerciaros; 1,6% (2) ao grupo do transporte e comunicações (Tabela 2, Anexo 2).

**Figura 1** - Procedência dos doentes de Urticária crônica-angioedema atendidos na disciplina de dermatologia da F. M. B, no período de 1990 a 1998.



 Lençóis Paulista – 4,8%	 Botucatu – 41,6%
 São Manuel – 5,6%	 Outros – 48,0%

Quanto à procedência, o município de Botucatu contribuiu com 41,6% dos casos, São Manuel com 5,6% e Lençóis Paulista com 4,8%, os demais casos residiam em ampla região do Estado, que pode ser observada na Figura 1

Segundo a zona de residência, 112 (89,6%) moravam na zona urbana, 12 (9,6%) na zona rural e apenas 1 (0,8) na zona rural e urbana.

**Tabela 3** - Distribuição quanto a frequência dos surtos.

Freqüência	n = 125 (100%)
Diária	66 (52,8)
Semanal	05 (4,0)
Quinzenal	04 (3,2)
Mensal	01 (0,8)
Variável	49 (39,2)

O tempo médio de enfermidade referido na primeira consulta foi de 45,26 ( $\pm 63$ ) meses, variando de dois a 360 meses. Quanto a frequência do surtos, 52,8% (66 doentes) referiu reaparecimento do quadro diariamente seguido de 39,2% (49) a intervalos variáveis não precisos, 4% (5) uma vez por semana; 3,2% (4) quinzenalmente e 0,8% (1) a intervalos mensais (Tabela 3).

**Tabela 4** - Distribuição quanto ao antecedente de surtos.

Surto Anterior	n = 125 (100%)
Sim	26 (20,8)
Não	98 (78,4)
Não sabe	01 (0,8)

Na data da primeira consulta, 78,4% dos doentes informaram ser esta a primeira vez que tinham urticária; 20,8% (26) já apresentara outros surtos no passado e apenas 0,8% (1) não soube referir (Tabela 4).

**Tabela 5** - Distribuição quanto a localização das lesões referida pelo doente na 1ª consulta.

Localização	n = 125 (100%)
Tegumento	61 (48,8)
Tegumento e mucosa	63 (50,4)
Mucosa	01 (0,8)

Quanto ao quadro clínico, 48,8% (61) apresentava urticas de localização variável no tegumento cutâneo; 50,4% (63) urticas associadas a angioedema e 0,8% (1) referiu apenas angioedema (Tabela 5).

**Tabela 6** - Distribuição quanto ao tempo de duração das lesões.

Duração	n = 125 (100%)
Minutos — 1 hora	32 (25,6)
1 — 6 hs	36 (28,8)
6 — 12 hs	20 (16,0)
12 — 24 hs	17 (13,6)
24 — 48 hs	03 (2,4)
Ignorado	17 (13,6)

O tempo de duração de cada lesão variou de minutos até 48 horas. O intervalo mais freqüente de duração das lesões foi o de 1 a 6 horas com 28,8%. Em 54,4% durou de minutos a 6 horas e em 70,4%, de minutos a 12 horas (Tabela 6).

**Tabela 7 –** Duração das lesões e surtos em horas.

Duração em horas	Lesões (n=116)	Surtos (n=115)
Média	5,63	6,55
Desvio-padrão	8,7	12,43
Máximo	48	72
Mínimo	0	01

**Tabela 8 –** Distribuição quanto a duração das lesões, em horas, com relação ao uso ou não de anti-histamínico.

Duração das lesões em horas	Com AH (n=39)	Sem AH (n=24)
Média	4,75	13,02
Desvio-padrão	6,91	18,01
Máximo	24	72
Mínimo	0,2	0,5

AH = Anti-histamínico

De 116 doentes que souberam precisar a informação, a média de duração das lesões foi de 5,6 horas, sendo que com anti-histamínico foi de 4,7 horas ( $\pm 6,9$ ) e, sem anti-histamínico, 13 horas ( $\pm 18$ ). Com relação aos surtos, segundo 115 pacientes, a média de duração foi de 6,5 horas ( $\pm 12,4$ ), Tabelas 7 e 8.

**Tabela 9** - Distribuição quanto ao período preferencial de aparecimento e de piora das lesões.

Variável	Período	n = 125 (100%)
Aparecimento	Sem horário	118 (94,4)
	Manhã	03 (2,4)
	Tarde	02 (1,6)
	Noite	02 (1,6)
Piora	Sem horário	66 (52,8)
	Manhã	14 (11,2)
	Tarde	18 (14,4)
	Noite	26 (20,8)
	Manhã e noite	01 (0,8)

Quanto horário preferencial de aparecimento dos surtos, 94,4% dos doentes (118) referiu não haver nenhum, 2,4% (3) referiu o período da manhã, 1,6% (2) à tarde e 1,6% (2) à noite; todavia, com o quadro já estabelecido, 20,8% (26) piorava à noite, 14,4% (18) à tarde, 11,2% (14) pela manhã e 52,8% (66) respondeu não haver períodos de piora. Apenas 0,8% (1) referiu piora pela manhã e a noite (Tabela 9).





Presente	Artralgia	05 (41,7)
n = 12 (9,6%)	Cefaléia	03 (25,0)
	Febre + artralgia	01 (8,3)
	Febre + diarreia	01 (8,3)
	Artralgia + cefaléia	01 (8,3)
	Ignorado	01 (8,3)
	Total	12 (9,6%)

Dos 125 pacientes, 90,4% (113) não referiu fatores associados, 4% (5) referiu artralgia, 2,4% (3) cefaléia e 0,8% (1) dos doentes referiu associação de febre mais artralgia, 0,8% (1) febre mais diarreia e 0,8% (1) artralgia mais cefaléia (Tabela 10).

**Tabela 11** - Distribuição quanto aos fatores agravantes referidos pelo doente na primeira consulta.

Fatores agravantes	n = 125 (100%)
Ausente	20 (16,0)
Presente	105 (84,0)
Estresse	19 (15,2)
Pressão local	09 (7,2)
Medicamento	09 (7,2)
Calor	03 (2,4)
Alimento	03 (2,4)
Frio	01 (0,8)
Álcool	01 (0,8)
Outros	02 (1,6)
Dois ou mais fatores	56 (44,8)
Ignorado	02 (1,6)
Total	n = 105 (100%)

Em 84,0% dos doentes havia fatores agravantes, dos quais mais citados foram: estresse em 15,2% (19), pressão local em 7,2% (9), medicamentos em 7,2% (9). Houve piora com a associação de 2 ou mais fatores em 44,8% dos doentes e em 16% nenhum fator foi relatado (Tabela 11).

**Tabela 12** - Distribuição quanto aos antecedentes alérgicos pessoais.

Antecedentes alérgicos pessoais	n = 125 (100%)
Negativo	71 (56,8)
Positivo	54 (43,2)
Rinite	10 (18,5)
Asma	07 (13,0)
Sinusite	07 (13,0)
Bronquite	03 (5,5)
Picada de inseto	02 (3,7)
Asma mais outro antecedente	11 (20,3)
Rinite mais outro antecedente	13 (24,0)
Outros	01 (1,8)

Verificou-se que 56,8% (71) não apresentava antecedentes pessoais alérgicos (negativo) e 43,2% (54) dos doentes tinham antecedentes alérgicos pessoais (positivo). Destes, os mais citados foram: rinite (18,5%), asma (13%), sinusite (13%) e bronquite (5,5%). Asma associada a um ou mais fatores ocorreu em 11 (20,3%) e rinite associada a um ou mais fatores em 13 (24,0%) Tabela 12.

**Tabela 13** - Distribuição quanto aos antecedentes alérgicos familiares.

---

Antecedentes alérgicos pessoais	N = 125 (100%)
Negativo	69 (55,2)
Positivo	56 (44,8)
Bronquite	14 (25)
Asma	08 (14,3)
Rinite	07 (12,5)
Urticária	07 (12,5)
Asma mais outro antecedente	06 (10,7)
Rinite mais outro antecedente	09 (16)
Outros	05 (8,9)

---

Com relação aos antecedentes alérgicos familiares, foi negativo em 55,2% (69) e positivo em 44,8% (56) dos doentes.

Dos casos positivos, as enfermidades mencionadas foram as seguintes: bronquite 25%, asma 14,3%, urticária 12,5%, rinite 12,5% . Asma associada a um ou mais fatores ocorreu em 10,7% (6 doentes) e rinite associada a um ou mais fatores ocorreu em 16% (9 doentes) Tabela 13.

**Tabela 14** - Distribuição segundo o exame dermatológico de acordo com o sexo

Exame dermatológico		Feminino n = 95	Masculino n = 30	Total N = 125 (100%)
Urticária	Sim	28 (29,5)	7 (23,3)	35 (28,0)
	Não	67 (70,5)	23 (76,7)	90 (72,0)
Outras lesões	Sim	30 (31,6)	17 (56,7)	47 (37,6)
	Não	65 (68,4)	13 (43,3)	78 (62,4)

Ao exame dermatológico, realizado durante a primeira consulta, verificou-se que 28% (35) apresentava urticas no caso novo e 72% (90) não as apresentava; em 37,6% (47) foi detectada outra enfermidade dermatológica associada (Tabela 14).

Nos 47 doentes que apresentavam outra enfermidade dermatológica associada a urticária, foram realizados 61 outros diagnósticos, sendo a média de 1,29 diagnósticos por doente. Os mais frequentes foram: tineas (interdigitais, cruris e unguis) em 28 casos (45,9%), acne em sete (11,4%), pitíriase versicolor em quatro (6,5%), xerose cutânea em três (4,9), dermatite seborreica em três (4,9%), verruga, varizes e dermatite de contato em dois casos cada um (3,2%). Os demais diagnósticos foram: neurodermite circunscrita, psoríase, dermatite atópica, dermatite de estase, escabiose, pitíriase alba, síndrome da imunodeficiência adquirida, disidrose, intertrigo e tiloma com 1 doente (1,69%) cada (Anexo 5).

Na investigação causal pela anamnese, não houve influência do ambiente doméstico em 87,9% (109) dos doentes, do ambiente de trabalho em 87,2% (109), dos finais de semana em 88,8% (111) e com a mudança de ambiente (férias, mudança de residência) em 91% (111). Não houve relação causal com a atividade doméstica em 93,6% dos doentes (117), com as substâncias ambientais em 74,8% (92), com o ambiente de trabalho em 90,4% (113), com o passatempo ou lazer em 91,2% (114), com o uso de cosméticos em 99,2% (124) e com hábitos (como álcool, cigarro e outros) em 98,4% (123) dos doentes (Anexo 6).

**Tabela 15** - Distribuição quanto a hipótese causal na primeira consulta, segundo a anamnese.

Hipótese	Relação causal	n = 125 (100%)
Medicamento	Sem relação	94 (75,2)
	Desencadeante	08 (6,4)
	Possível relação	10 (8,0)
	Não sabe informar	13 (10,4)
Foco infeccioso	Sem relação	104 (85,6)
	Desencadeante	01 (0,8)
	Não sabe informar	17 (13,6)
Alimento	Sem relação	95 (75,2)
	Desencadeante	09 (7,2)
	Não sabe informar	22 (17,6)

A relação com medicamento foi negativa em 75,2% dos doentes (94); possível em 10,0% (8) e positiva em 6,4% (8); 10,4% (13) não sabiam informar. Foco infeccioso não foi relacionado como causa em 85,6% dos doentes (107) e os demais, não sabiam informar. Alimentos não estiveram relacionados em 75,2% dos doentes (94); 17,6% (22) não sabiam informar e 7,2% (9) afirmava haver relação causal (Tabela 15).

**Tabela 16** - Distribuição segundo diagnósticos secundários.

Diagnóstico secundário	n = 125 (100%)
Não	93 (74,4)
Sim	32 (25,6)

Foram realizados em 25,6% dos doentes (32), 168 possíveis diagnósticos secundários. As alterações mais encontradas foram: aparelho genito-urinário em 25% (42), aparelho respiratório e digestivo em 23,2% (39) cada um; sistema endócrino, nutricional e metabólico em 8,3% (14), aparelho circulatório em 5,3% (9); transtornos mentais e comportamentais em 4,1% (7), cefaléia em 3,5%, (6)

e gravidez em 1,7% (3). Os demais doentes apresentavam: neoplasia benígna do útero, talassemia, anemia hemolítica hereditária não especificada, anemia ferropriva, outra hemoglobinopatia, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença de Chagas, escoliose e dor epigástrica com 0,59% (1) por doente (Tabela 16, Anexo 7)

**Tabela 17** - Distribuição da hipótese causal após a primeira consulta.

Hipótese causal	n = 125 (100%)
Não esclarecida	94 (75,2)
Alimento	09 (7,2)
Medicamento	06 (4,8)
Colinérgica	04 (3,2)
Pressão	04 (3,2)
Inalante	03 (2,4)
Tireopatia	02 (1,6)
Frio	01 (0,8)
Urticária vasculite	01 (0,8)
Infecção	01 (0,8)

Com relação à hipótese causal aventada na primeira consulta (após anamnese, exame dermatológico e exame físico), ficou a esclarecer em 75,2% dos doentes (94), seguida da causa alimentar em 7,2% (9 doentes), exposição a medicamentos em 4,8% (6 doentes), urticária colinérgica em 3,2% (4 doentes), urticária de pressão em 3,2% (4 doentes), inalantes em 2,4% (3), tireopatia em 1,6% (2). Urticária por infecção, exposição ao frio, e urticária vasculite representaram 0,8% (1 paciente) cada uma (Tabela 17).

**Tabela 18 - Distribuição quanto ao hemograma**

Hemograma		n = 104 (100%)
Normal		79 (76)
Alterado	VHS	09 (8,7)
	Eosinofilia	08 (7,7)
	Anemia	04 (3,8)
	Eosinofilia e anemia	02 (1,9)
	Leucocitose	02 (1,9)
	VHS e Eosinofilia	01 (0,9)

**Tabela 19 - Distribuição quanto ao parasitológico**

Parasitológico		n = 104 (100%)
Normal		98 (94,2)
Alterado	Helmintos	04 (3,8)
	Protozoários	02 (1,9)

**Tabela 20 - Distribuição quanto ao exame de urina.**

Urina tipo I		n = 105 (100%)
Normal		100 (95,2)
Alterado		05 (4,8)

Dos 104 doentes que se submeteram a exames hematológico de rotina, em 24% (25) havia alterações, com aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) em 8,7% (9); eosinofilia em 7,7% (8); anemia em 3,8% (4) e anemia e eosinofilia em 1,9% (2). Apenas 1% (1) apresentou anemia e aumento

do VHS e 1% (1), leucocitose (tabela 18). Dos mesmos 104 doentes que realizaram o exame protoparasitológico, 6 tiveram positividade, sendo 3,8% (4) para helmintos e 1,9% (2) para protozoários (tabela 19). Dos 105 doentes que realizaram urina I, 4,8% (5) estava alterado e 95,2% (100) normal (tabela 20).

Em relação aos outros exames laboratoriais (Anexo 8), verificou-se que:

A glicemia de jejum, realizada em 99 doentes (79,2%), estava alterada em apenas 4% (4); TGO, TGP, BI, BD e BT, realizada em 33 doentes, foram consideradas normais em 100% dos casos. Dos doentes que realizaram dosagem de IgE, 9 apresentaram níveis elevados; 4 tiveram a Proteína C Reativa (PCR) elevada e 2 teve ASLO positivo. O exame micológico direto foi positivo para dermatófitos em 3 e o RX dos seios da face estava alterado em 3 doentes.

O prick-teste, realizado em 13 doentes, foi considerado negativo em 6 (46,1%) e positivas em 7 doentes (53,8%). A biópsia de pele lesionada foi realizada em 7 pacientes, sendo compatível com urticária crônica em 6 doentes (85,7%), e com urticária vasculite em um (14,2%).

**Tabela 21** - Distribuição quanto a hipótese causal após a primeira e a última consulta.

	Hipótese Causal	
	Primeira consulta	Última consulta
	n=125 (100%)	n=125 (100%)
Não esclarecido*	94 (75,2)	78 (62,4)
Alimento**	09 (7,2)	01 (0,8)
Medicamento	06 (4,8)	05 (4,0)
Colinérgica	04 (3,2)	04 (3,2)
Pressão Local	04 (3,2)	04 (3,2)
Inalante	03 (2,4)	08 (6,7)
Parasitose	-	04 (3,2)
intestinal	02 (1,6)	03 (2,4)
Tireopatia	01 (0,8)	01 (0,8)
Frio	01 (0,8)	01 (0,8)
Urticária	01 (0,8)	16 (12,8)
Vasculite		
Infecção***		

\*p = 0,02

\*\* p = 0.009

\*\*\*p = 0,001

Na tabela 21, ao processar os dados coletados do protocolo específico, pode-se comparar as hipóteses causais na primeira e na última consulta. Verificou-se que houve um decréscimo de 12,8% de causas não esclarecidas (p=0,02), aumento da causa infecciosa (p=0,001), diminuindo a causa alimentar (p=0,009) e mantiveram-se inalteradas as demais causas (medicamento, colinérgica, pressão local, inalante, parasitose intestinal, tireopatia, frio e urticária vasculite).

**Tabela 22** - Tempo de seguimento do doente de urticária crônica-angioedema

	Max	Moda	Mediana	Média	Desvio padrão
T de seguimento (meses)					
n = 101 (100%)	85, 37	1,6	8,16	11,7	12,1

O tempo de seguimento dos doentes foi de no mínimo um (1) dia a 85, 37 meses. A média do tempo de seguimento foi de 11,7 meses (Tabela 22).

**Tabela 23** – Distribuição segundo a evolução dos doentes na última consulta

Evolução	n = 125 (100%)
Controlado	59 (58,4)
Melhorado	32 (31,7)
Inalterado	09 (8,9)
Piorado	01 (1,0)
Ignorados	24 (19,2)

Na evolução de 101 pacientes, o quadro clínico foi considerado controlado em 58,4% (59); melhorado em 31,7% (32); inalterado em 8,9% (9) e, apenas 1 paciente, foi considerado piorado em relação à primeira consulta. Observou-se que 19,2% (24) dos doentes não mais retornaram após a primeira consulta (Tabela 23).

#### 4. DISCUSSÃO

Urticária-angioedema, é uma enfermidade de freqüência elevada, de fácil diagnóstico clínico, de gravidade variável mas de difícil abordagem terapêutica, pela multiplicidade de causas, nem sempre possível de se detectar pela história, exame físico, dermatológico e/ou subsidiários; todavia, é uma enfermidade que pode responder com controle clínico à terapêutica anti-histamínica ou mesmo desaparecer espontaneamente (Champion et al., 1969; Braun- Falco et al., 1984; Soter, 1999).

Segundo informação obtida na Seção de Arquivos e Dados Médicos do H.C. da Faculdade de Medicina de Botucatu (SAME), urticária-angioedema correspondeu a aproximadamente 1,1% do atendimento médico ambulatorial da Dermatologia geral, que por sua vez correspondeu a cerca de 9,7% do atendimento ambulatorial geral do referido hospital, para o período de 1990 a 1998. Segundo dados de literatura, a ocorrência dessa doença varia de acordo com trabalhos realizados em diferentes épocas e diferentes países. Hellgren & Hersle (1964) em estudo de 1204 doentes portadores de urticária-angioedema atendidos pelo Departamento de Dermatologia de Gothenburg na Suécia, no período entre 1953 e 1962, encontraram incidência de 1,85%. Segundo esses autores os resultados apresentados até então na literatura, variavam de 2,7% a 3%. Na Índia, estudo populacional com 9.325 doentes dermatológicos, foi observada incidência de 1,7% (Sehgal & Rege, 1973). Kozel et al.(1998) citam um estudo epidemiológico realizado por Douglas (1975), no qual a enfermidade correspondeu a 1,4% do atendimento dermatológico ambulatorial e outro de Mekkes (1986) que correspondeu a 2,4%. Há quem afirme que a enfermidade pode representar até 3% do atendimento dermatológico ambulatorial e que cerca de 1% dos casos novos dermatológicos são por urticária-angioedema (Humphrey & Hunter, 1998).

Os dados do presente estudo são concordantes com a literatura, embora provavelmente subestimados, já que foram computados somente os casos do ambulatório de urticária, perdendo-se os casos da emergência dermatológica, do pronto socorro e da clínica pediátrica desta instituição.

Com relação aos dados demográficos, a relação masculino/feminino foi de 1: 3. Essa predominância do sexo feminino é referida pela maioria dos autores pesquisados, apenas variando a proporção, que segundo alguns autores é de 1: 2 (Hellgren & Hersle, 1964; Nizami & Baboo, 1974; Juhlin, 1981; Sibbald et al., 1991; Kozel et al., 1998; Humphreys & Hunter, 1998), e segundo outros autores é de 1:3

(Pichardo & Rodriguez, 1987; Hide et al., 1994; Zuberbier et al., 1995). A relação de 1:1 foi observada por alguns autores (Hellgren & Hersle, 1972; Miller et al., 1998), e em apenas um estudo (Sehgal & Rege, 1973), houve inversão da relação para 2:1.

Todas as faixas etárias estiveram representadas, predominando no sexo feminino entre 20 e 50 anos, principalmente na faixa etária dos 30 aos 40 anos. Dado semelhante ao encontrado pela maioria dos autores pesquisados na literatura (Hellgren & Hersle, 1964; Miller et al., 1968; Champion et al., 1969; Sehgal & Rege, 1973; Nizami & Baboo, 1974; Juhlin, 1981; Pichardo & Rodriguez, 1987; Sibbald et al., 1991; Hide et al., 1993; Zuberbier et al., 1995; Humphrey & Hunter, 1998; Kozel et al., 1998).

Embora cada autor tivesse apresentado sua experiência de forma descritiva e os intervalos entre as idades não fossem padronizados, todos apresentaram a mesma tendência; assim Hellgren & Hersle (1964), referiram que houve aumento da ocorrência de casos após os 15 anos de idade, principalmente entre 20 e 40 anos quando somados os sexos feminino e masculino ou quando apresentado só o feminino; e, quando apresentado só o masculino, a faixa etária de maior concentração foi mais tardia (30 a 40 anos). Miller et al. (1968), encontraram maior ocorrência de urticária crônica na quarta década, para homens e mulheres e Nizami & Baboo (1974) observaram que 50% dos doentes encontravam-se entre 20 e 39 anos e que 20%, tinha mais que 10 anos. Juhlin (1981) referiu distribuição em todas as faixas etárias, quando computados ambos os sexos. Quando comparada a ocorrência de urticária crônica em cada sexo nas mulheres, a maioria dos casos encontrava-se na faixa entre 24 e 38 anos; e nos homens, a distribuição foi igualitária, sem que houvesse pico ou intervalo de idade com maior número de casos, distribuídos dos 18 aos 58 anos. Sibbald et al. (1991), em estudo de urticária crônica, encontraram distribuição similar para homens e mulheres com a maioria dos casos entre 20 e 45 anos.

No presente estudo, o número de casos foi maior a partir dos 20 anos, mas no intervalo de 0 a 20 anos esse número provavelmente encontra-se subestimado, uma vez que os casos pediátricos não foram atendidos no serviço de Dermatologia.

A idade média para o aparecimento da enfermidade (de 35,3 anos para as mulheres e de 32,1 para os homens) foi similar para ambos os sexos ( $p=0,3$ ), semelhante ao relatado por Sibbald et al. (1991), e maior que os 24 anos e sete meses encontrados por Nizami & Baboo (1974). Alguns autores apenas

informaram que a idade média variou entre 32 e 42 anos. (Green et al., 1965; Lindelof, 1990; Humphreys & Hunter, 1998; Kozel et al., 1998), sem discriminar se havia diferença da idade média entre homens e mulheres.

O município de Botucatu contribuiu com cerca da metade dos casos atendidos. Os doentes eram, em sua maioria, brancos (94,4%), casados (59,2%) e residentes na zona urbana (89,6%). Não houve relação entre urticária e ocupação, embora a maioria (52%) encontrava-se fora do grupo representante da força de trabalho, composto basicamente por donas de casas (32%). Na literatura pesquisada encontrou-se apenas um trabalho referente a etnia, e neste, apenas 5% eram de doentes não brancos (Miller et al., 1968), e um outro trabalho abordando a ocupação dos pacientes, que não encontrou relação entre grupos ocupacionais e a enfermidade (Hellgren & Hersle, 1964). Com relação ao estado civil e zona de procedência, não se encontrou dados na literatura

Com relação aos aspectos clínicos, verificou-se que o tempo de enfermidade apresentou-se muito variável, oscilando de 2 a 360 meses, com média de 45,26 meses. Os estudos de literatura também demonstram grande oscilação desse tempo e a média variou, segundo diferentes autores, de: 2 meses e meio segundo Sehgal & Rege (1973); 15 meses segundo Kozel et al. (1998); de 24 a 48 meses segundo Juhlin (1981) a 52 meses segundo Sibbald et al., (1991).

A informação de que 20,8% dos doentes já haviam apresentado a enfermidade no passado; sem que soubessem precisar há quanto tempo e qual teria sido o desencadeante, reforçou a idéia de enfermidade complexa, multicausal e autolimitada. Não foi encontrado na literatura dado para comparação.

Os surtos foram diários em 52,8% (66) dos pacientes; tiveram intervalos não regulares em 39%; foi semanal em 4%; quinzenal em 3,2% e a intervalos mensais em 0,8%. Esse é um dado também variável segundo diferentes autores, até porque os intervalos nunca foram padronizados, assim: Miller et al. (1968) referiram quadro diário em 62% dos doentes e Juhlin (1981) em 44%. Apesar deste último autor discriminar os intervalos entre os surtos, esses intervalos não foram os mesmos que os do presente estudo, assim: 24% apresentavam surtos algumas vezes por semana, 18% algumas vezes por mês e 14% apresentavam surtos menos que uma vez por mês.

No decorrer dos surtos e durante estes, as lesões apareciam e desapareciam em locais variados do tegumento cutâneo em todos os pacientes, definindo o caráter fugaz e evanescente das lesões de urticária como é

unanimemente referido. Metade dos doentes (50,4%) apresentavam lesões na pele associada a angioedema (urticária e angioedema) e metade (48,8%), apenas no tegumento cutâneo (urticária sem angioedema). Essa associação de urticária com angioedema foi semelhante ao encontrado por Champion et al.(1969) com 49% ; maior que o encontrado por Green et al. (1965) com 29% e Sibbald et al. (1991) com 45%; e menor do que o encontrado por de Miller et al. (1968) com 82%; Sehgal & Rege (1973) com 75%; e Juhlin (1981) com 70%. A ocorrência de urticária sem angioedema em 48,8% dos doentes do presente estudo foi maior que o referido por Miller et al. (1968) com 16%, por Champion et al. (1969) com 40% e por Juhlin (1981) com 30%; e foi menor que o referido por Green et al. (1965) e Sibbald et al. (1991) com 51%. O encontro de angioedema sem urticária neste estudo (0,8%), foi o menor já referido na literatura (Green et al., 1965; Miller et al., 1968; Champion et al., 1969; Nizami & Baboo, 1974) com 4%, 2%, 11%, 10% respectivamente.

O tempo de duração das lesões variou de minutos a quarenta e oito horas, em 54,4% ocorreu de minutos a seis horas e em 70,4%, de minutos a 12 horas. O intervalo com o maior número de casos foi entre uma e seis horas. A média de duração das lesões foi de 5,6 horas. Quando o doente fazia uso de anti-histamínico, a duração média das lesões foi de 4,7 horas ( $\pm 6,9$  horas) e sem anti-histamínico, 13,0 horas ( $\pm 18$  horas). Essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ) demonstrando que o anti-histamínico age rapidamente, contribuindo para a menor duração das lesões e conseqüentemente mais rápida resolução do quadro clínico. Embora a fugacidade das lesões seja um dado unânime na literatura (Cooper, 1991; Soter, 1991; Greaves, 1995; Habif, 1996; Tharp, 1996; Sabroe et al., 1997; Champion & Black, 1998; Soter, 1999), não foi encontrada essa informação na forma quantificada como apresentamos. Apenas Cooper (1991) referiu duração média das lesões de duas a quatro horas e Charlesworth (1996) de minutos a várias horas. Os surtos tiveram tempo de duração de 6,55 horas em média e foi apenas discretamente maior que o tempo de duração das lesões, provavelmente devido a dificuldade na compreensão da diferença entre os mesmos, pelos doentes. Não foi possível avaliar a importância do anti-histamínico na duração dos mesmos.

Não houve horário preferencial para o aparecimento do quadro clínico na maioria dos doentes (94,4%); porém quando o quadro já estava instalado, 20% referiu piora a noite, 14,4% a tarde e, 11,2% pela manhã. Em 52% dos casos não havia horário determinado para a piora. A literatura refere que a ocorrência de crises ou a piora do quadro clínico é principalmente à noite (Miller et al., 1968; Juhlin,

1981; Sibbald et al., 1991; Greaves, 1995), porém apenas Juhlin (1981) e Sibbald et al.(1991) apresentaram estes dados de forma quantificada. Juhlin (1981) encontrou piora diurna em 53% dos pacientes, dos quais 44% ocorria a tarde, 26% a noite, 23% pela manhã e 7% o quadro era o dia todo. Sibbald et al. (1991) encontrou dados similares, com 33% piorando à tarde e à noite, 25% pela manhã e 8% pioravam à tarde

Não houve fatores ou sintomas acompanhantes ao quadro de urticária-angioedema em 90,4% dos casos, embora a artralgia tenha sido citada por 4% dos pacientes, e a cefaléia por 2,4%. A queixa de artralgia foi bem menor que os 30% ou 34% referidos por Small et al. (1982) e Miller et al. (1968) respectivamente; e, menor do que os 5,7% referidos por Sehgal & Rege (1973) e por Juhlin (1981). Acreditou-se que essa diferença encontrada, foi provavelmente por não considerar artralgia a dificuldade de movimentação articular decorrentes das urticas nessas áreas. A associação de cefaléia ao quadro de urticária-angioedema foi menor que os 7% encontrados por Juhlin (1981).

Algumas associações referidas pela literatura não foram encontradas no presente estudo. Miller et al. (1968) e Juhlin (1981) referiram sintomas gastrointestinais (principalmente gastrite) em 38% ou 44% e Sehgal & Rege (1973) referiram dor abdominal em 13,9% dos doentes estudados. A febre que foi referida por 10% e 18% dos doentes de Sehgal & Rege (1973) e Miller et al. (1968) respectivamente, também não foi um achado significativo no nosso estudo.

Há referências sobre sintomas associados, sem discriminações, como cefaléia, distúrbios gastrointestinais e respiratórios em cerca de 13% dos pacientes (Sibbald et al., 1991) e sintomas respiratórios como dispnéia, dificuldade respiratória e edema de glote (Kozel et al.,1998).

Os fatores agravantes ou de piora do quadro urticariforme ,foram referidos por 84% dos doentes do presente estudo e o mais citado foi o estresse (15,2%). Na literatura, o estresse foi freqüentemente citado como fator agravante e variou de 7% nos estudos de Juhlin (1981) a 42% nos de Miller et al. (1968). Em nosso estudo consideramos a dificuldade e a necessidade de prudência em se determinar o fator emocional como causa principal da enfermidade assim como o fizeram outros autores relatados na literatura (Green et al., 1965; Miller et al., 1968; Champion et al., 1969; Nizami & Babbo,1973; Juhlin, 1981 ; Sibbald et al., 1991). Outros fatores agravantes citados em nossos doentes foram medicamentos em 7,2%;

alimentos em 2,4% e físicos (pressão local, calor, frio) que totalizaram 10,4%. Há autores que encontraram 8% (Miller et al., 1968) e outros, 50% (Sibbald et al., 1991).

A relação de urticária-angioedema com antecedentes alérgicos pessoais e familiares são controversos. No presente estudo 43,2% dos doentes relatavam antecedentes pessoais alérgicos e 44,8% antecedentes familiares. Nos antecedentes pessoais, a rinite foi a enfermidade mais citada (18,5%), seguida de asma (13%), bronquite (13%) e sinusite (9,3%). Nos antecedentes familiares, as mais citadas foram: bronquite (25%), asma (14,3%), urticária (12,5%) e rinite (10,7%).

Essa informação é variável segundo diferentes autores e oscilou de 12% nos estudos de Nizami & Baboo (1974), de 20% nos de Sibbald et al. (1991) e de 60% nos de Miller et al. (1968), para os antecedentes pessoais. Para os antecedentes familiares houve variação de 19% (Sibbald et al., 1991; Humphreys & Hunter, 1998) a 58% (Miller et al., 1968). Assim como no estudo que apresentamos, nenhum dos autores acima citados realizou estudo comparativo em população sem urticária. Apenas Champion et al. (1969) referiram que a urticária crônica não ocorria mais em doentes atópicos que na população geral e Harris et al. (1983) estudando urticária crônica/angioedema em crianças corroboraram essa afirmativa comparando população infantil com e sem urticária.

Os modelos de anamnese dirigida (Schartz et al., 1987; Black & Champion, 1998; Soter, 1999) valorizam a pesquisa de alimentos e aditivos alimentares, do ambiente onde o doente vive e trabalha mas, nenhum deles refere correlação causal apenas com essa informação à semelhança do que se detectou neste estudo. Fatores ambientais e alimentares são causas bem mais raras do que suspeitam os pacientes de urticária crônica-angioedema (Mitchel et al., 1957; Harris et al. 1983). Neste estudo, a causa alimentar foi sugerida em 7,2% na primeira e 0,8% na última consulta. Segundo diferentes autores a variação oscila de 6% (Miller et al., 1968) a 30% (Juhlin, 1981; Kozel et al., 1998), entretanto o dado encontrado neste estudo foi o menor até então referido.

Ao comparar a causa por medicamento, na literatura, verificou-se que esse dado variava de 5,12% (Nizami & Baboo, 1974), 21% (Kozel et al., 1998) e 50% (Miller et al., 1968). Dos 14,4% que usavam medicamentos e achava possível a correlação causal, 4,8% e 4,0% respectivamente na primeira e na última consulta permaneceu como causa medicamentosa.

Foco infeccioso (bacteriano, fúngico ou parasitário) apesar de ser negado pela maioria dos doentes e apenas aventado como causa na última consulta, depois de realizados exames laboratoriais e tratamento de prova, demonstrou ser uma causa importante a se pesquisar, em função do aumento significativo encontrado neste estudo. Na literatura, diversos estudos citam esta causa, porém em todos eles não há a descrição da metodologia utilizada.

Ao exame dermatológico realizado na primeira consulta, 72% dos doentes (90) estavam sem urticárias, 37,6% (47) tinham outras enfermidades dermatológicas concomitantes e detectaram-se outras enfermidades dermatológicas, que não urticária, em 37,6% (47) dos doentes. Nestes, foram encontrados 61 diagnósticos (média de 1,29 diagnósticos por doente). O diagnóstico mais encontrado foi o de tínea (interdigital, cruris ou unguis) em 45,9% dos casos. Embora vários autores pesquisados (Nizami & Baboo, 1974; Pichardo & Rodriguez, 1987; Sibbald et al., 1991; Black & Champion, 1998; Soter, 1999) tenham referido a possibilidade de infecção fúngica como causa de urticária, essa informação raramente foi quantificada, e quando isto ocorreu, variou de 4% (Sibbald et al., 1991) a 18,6% (Pichardo & Rodriguez, 1987). Outras enfermidades dermatológicas como: acne (11,4%), pitíriase versicolor (6,55%), xerose cutânea (4,9%), dermatite seborreica (4,9%) e verrugas (3,2%) nunca foram referidas como causa de urticária.

Em 25,6% dos doentes (32) houve 168 diagnósticos secundários, com média de 5,2 diagnóstico por doente., sendo essa informação de caráter descritivo, não contribuindo isoladamente para confirmar a causa, mas sim auxiliando a deflagrar o processo investigativo destas.

Avaliando os exames subsidiários e sua eventual contribuição para a elaboração da hipótese causal, 24% apresentaram alterações do hemograma e foram investigados cuidadosamente para exclusão de doenças associadas, mas não foram dados considerados importantes isoladamente. Segundo Hellgren & Hersle (1964), em avaliação de 1204 doentes de urticária (aguda e crônica) residentes em Gothenburg, na Suécia, não se encontraram alterações do hemograma (valores de hemoglobina, hematócrito, glóbulos vermelhos e brancos), do VHS e das dosagens de proteínas totais e frações quando comparados ao grupo controle sem urticária. Apenas detectaram diminuição significativa dos valores médios de linfócitos em pacientes com urticária crônica e títulos mais elevados de ASLO em pacientes de urticária aguda.

No presente estudo, o exame protoparasitológico foi positivo em 5,7% dos casos, sendo 3,8% (4) para helmintos e 1,91% (2) para protozoários e o exame de urina estava alterado em 4,8% dos doentes. Como a literatura é unânime em afirmar que a infecção parasitária ou bacteriana pode ser causa de urticária (Miller et al, 1968; Pichardo & Rodriguez, 1987; Juhlin, 1981; Sibbald et al, 1991; Habiff, 1996; Champion & Black, 1998; Soter, 1999), concluiu-se que há validade em se utilizar desses exames, para afastar infecções ou infestações subclínicas.

Os níveis glicêmicos foram considerados aumentados em 4% dos doentes e a função hepática encontrava-se normal em 100% dos mesmos. Considerando que após a normalização dos níveis glicêmicos (por medicamentos ou por dieta), o quadro clínico de urticária-angioedema não se alterou, esses foram exames considerados de pouca valia na rotina para a detecção da causa, como já havia referido alguns autores (Juhlin, 1981; e Sibbald et al., 1991).

Os exames laboratoriais como: dosagem de IgE total, micológico direto, radiografia dos seios da face, colpocitologia, o prick-teste e os testes de exposição aos agentes suspeitos assim como o exame histopatológico, foram considerados importantes apenas quando dirigido pela história, exames físico ou dermatológico.

Avaliou-se a partir deste estudo, que os exames laboratoriais como o hemograma completo com VHS, a urina I e o exame protoparasitológico devem fazer parte da avaliação laboratorial do doente de urticária-angioedema por serem acessíveis, de baixo custo e auxiliares para detecção de infecção, embora não sejam conclusivos quando dado isolado. Avaliou-se ainda não haver necessidade de exames subsidiários complexos, de alto custo e de pouco benefício na elucidação causal. Portanto, necessitam ser bem indicados, interpretados e guardadas as devidas correlações com a anamnese, exame dermatológico, físico e evolução da enfermidade após o tratamento da causa suspeita. Na literatura pesquisada, os exames subsidiários também são apresentados na forma descritiva e apenas solicitados quando houvesse indicação como as sugeridas por este estudo (Miller et al.,1968; Sehgal & Rege,1973; Juhlin, 1981; Sibbald et al.,1991; Kozel et. Al., 1998).

Portanto, quando comparada a relação causal da primeira com a última consulta, foi observado aumento da causa infecciosa de 0,8% para 12,8 (p=0,001); diminuição da alimentar (p=0,009) e da não esclarecida (p=0,02); aparecimento de causa não aventada, como parasitose intestinal (3,2%), mantendo-

se inalteradas as frequências das demais causas (medicamento, colinérgica, pressão local, inalante, tireopatia, exposição ao frio e urticária vasculite)

O encontro da causa da urticária crônica-angioedema é considerado difícil e variável segundo diferentes autores. No presente estudo, a causa foi esclarecida em 37,6% dos casos, tendo sido maior que o encontrado após a primeira consulta (21,6%). Essa informação foi superior aos referidos por Small et al. (1982) e Miller et al. (1968) com 17% e 18%; respectivamente; por Champion et al. (1969) e Harris et al. (1983) com 21%; por Champion (1988) e Sibbald et al. (1991) com 29% e 31% respectivamente e menor do que o referido por Humphreys & Hunter (1998) com 44% e por Kozel et al. (1998) com 45,9% e 52,7% (antes e após exames subsidiários respectivamente). Provavelmente o aumento do número de casos com causa esclarecida foi devido as informações prestadas em consultas posteriores pelos doentes após serem esclarecidos sobre a multiplicidade de causas da enfermidade.

Alguns autores discriminaram em seus estudos as causas de urticária crônica-angioedema. Small et al. (1982) observaram causa idiopática (não esclarecida) em 83,1% dos casos, ao frio em 5,6%, por hipertireoidismo em 3,4%, vasculite em 3%, policitemia vera em 1,7%, colinérgica e por drogas em 1,2% e malignidades em 0,4%.

Pichardo & Rodriguez (1987) referiram o parasitismo intestinal como primeira causa (28,66%), seguido de micoses superficiais (18,66%), sinusopatias (17,66%), colescistopatias (15,33%), medicamentos (5%), sem causa (4,38%), causa gastrointestinal (2,66%) alimentos (2,33%), sepsis oral, urinária e úlcera varicosa (1% cada uma) e agente físico (0,33%).

Sibbald et al. (1991) relataram como idiopática 69% dos casos e os 31% restantes, como urticária decorrente de fatores físicos. Kozel et al. (1998) encontraram o fator físico como causa em 33,2%, seguido de medicamentos com 9,1% e infecção parasitária com 9,1%; alimentos em 6,8% e, em 45,9% a 52,7% dos casos a causa não foi esclarecida.

Humphreys & Hunter (1998) não estabeleceram a causa em 56% dos doentes estudados e os 44% restantes foram delegadas a: causa física (15%), causa física associada a idiopática (15%), intolerância a salicilatos ou outras drogas inibidoras da ciclo-oxigenase (10%) e variadas (5%).

No presente estudo, os doentes foram acompanhados de forma não sistematizada, por 11,7 meses, em média, variando de um dia a 85,37 meses Várias

foram as razões pelos quais não se conseguiu sistematizar o acompanhamento. Pode-se citar o não comparecimento ao retorno marcado, a melhora ou piora da enfermidade em intervalos diferentes para diferentes pacientes e o encontro da causa suspeita em tempos diferentes.

Com relação à evolução, 58,4% dos casos foi considerado controlado durante o período médio de acompanhamento, 31,7% melhorados (com quadro eventual de urticária, porém de menor intensidade, gravidade, número de lesões, menor frequência e maior espaçamento entre os surtos) e 8,9% permaneceram com quadro clínico inalterado. Apenas 1% (um doente) referia piora e 19,25% compareceram apenas à primeira consulta. Na literatura pesquisada não foram encontrados dados para comparação.

## 5. CONCLUSÕES

1 - Com relação aos aspectos sócio-demográficos, observou-se que:

- A enfermidade ocorreu em todas as faixas etárias, predominando em mulheres de 20 a 50 anos principalmente entre 30 e 40 anos; com idade média de 35 anos para o sexo feminino e 32 anos para o masculino.
- A quase totalidade dos doentes eram brancos e procedentes de zona urbana.
- 74% eram casados e não houve grupo ocupacional prevalente.

2 - Com relação aos aspectos clínicos, observou se que:

- O tempo médio de enfermidade foi de 45,6 meses
- A freqüência dos surtos foi diária em 52,8%; o quadro de urticária foi associado com angioedema em 54% e 20% dos doentes já haviam apresentado a enfermidade anteriormente.
- A duração de cada lesão foi em média 5,6 horas, com o maior número de casos até 24 horas, não ultrapassando 48 horas. A duração do surtos foi em média 6,5 horas.
- Não houve horário preferencial de aparecimento de lesões em 94,4% e, frente ao quadro já estabelecido, havia piora no período noturno em 20,8%.
- Em 94,4% dos casos não havia sintomas associados a urticária-angioedema .
- Antecedente alérgico pessoal e familiar foi referido por cerca de 43% dos doentes. Rinite e bronquite foram as mais referidas respectivamente

3 - Com relação aos fatores causais, observou-se que:

- Na maioria dos casos não houve, pela anamnese, influência do ambiente doméstico (87,9%), do trabalho (87,2%), dos finais de

semana, da mudança de ambiente (91%) e da atividade de lazer (91%), do uso de cosméticos e dos hábitos de vida (98,4%)

- A relação causal com medicamentos, alimentos e focos infecciosos teve que ser reconsiderada na última consulta
- À anamnese e ao exame físico diversas alterações foram encontradas, cabendo aos exames subsidiários, ao acompanhamento dos doentes e as interconsultas a posterior contribuição causa.
- Ao comparar a causa suspeita na primeira e na última consulta, verificou-se que houve decréscimo significativo da causa não esclarecida e alimentar, aumento da causa infecciosa, permanecendo estatisticamente inalteradas as causas determinadas por medicamento, colinérgica, pressão local, inalantes, parasitose intestinal, tireopatia, pelo frio e urticária vasculite.

4 – Com relação ao(s) fator(es) agravante(s), o estresse foi o mais observado seguido de pressão local e medicamento.

5 - Com relação ao seguimento e evolução dos doentes, observou-se que:

- O tempo médio de acompanhamento foi de 11,7 meses,
- Cerca de 60% dos doentes evoluíram para o controle da enfermidade, 32% para melhora, 9% mantiveram o quadro dermatológico inalterado e apenas 1% (1) piora.





125 doentes através de um protocolo previamente elaborado e constava de: identificação, anamnese dirigida, exames dermatológico, físico e subsidiário.

Na avaliação dos resultados, observou-se predominância no sexo feminino, no grupo etário de 20 a 50 anos, principalmente na faixa dos 30 a 40 anos, com idade média de 35 anos para o sexo feminino e 32 para o masculino. Houve predominância da cor branca e em moradores da zona urbana. Não houve ocupação prevalente e cerca de 60% eram casados.

Com relação aos aspectos clínicos, o tempo médio de duração da enfermidade foi de 45,6 meses, as lesões tiveram duração média 5,6 horas e o surto 6,5 horas. Não houve horário preferencial para o aparecimento dos surtos e o período noturno foi o mais citado para piorar o quadro já estabelecido. Não houve fatores associados na maioria dos casos e o estresse foi o fator agravante mais citado. Na metade dos doentes houve associação com angioedema e o quadro clínico ocorria diariamente, seguido de reaparecimento a intervalos irregulares.

A rinite foi o antecedente alérgico pessoal mais citado e a bronquite o antecedente alérgico familiar.

A maioria dos doentes não apresentavam urticária na 1ª consulta ambulatorial e em 37% havia outra enfermidade dermatológica associada. Entre outras doenças associadas, as alterações no aparelho genito-urinário, digestivo e respiratório foram os mais citados, seguidos das doenças endócrinas, nutricionais ou metabólicas, transtornos circulatórios e mentais.

Ao comparar a hipótese causal aventada na primeira e na última consulta, verificou-se decréscimo da causa não esclarecida e alimentar; aumento da causa infecciosa, permanecendo inalterado o número de casos determinado por, medicamento, colinérgica, pressão local, inalante, parasitose intestinal, tireopatia, pelo frio e urticária vasculite.

Os exames subsidiários de rotina auxiliaram na determinação de algumas causas infecciosas já sugeridas pela anamnese e exames dermatológico e físico. Os demais exames deverão ser solicitados apenas se houver necessidade indicada após essa abordagem.

O tempo de seguimento foi, em média, de 11,7 meses sendo que 60% evoluiu para o controle da enfermidade, 30% para melhora, 8% permaneceu inalterado e apenas 1% para piora.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

BEAL, G.N. Urticaria: a review of laboratory and clinical observations. **Medicine**, (Baltimore), v.43, p.131-51, 1964.

BELTRANI, V.S. Urticaria and angioedema. **Dermatol. Clin.**, v.14, p.171-98, 1996.

BLACK, A.K., CHAMPION, R.H. Urticaria. In: CHAMPION, R.H., BURTON, J.L., BURNS, D.A., BREATHNACH, S.M. (Eds). **Textbook of Dermatology**. Oxford: Blackwell Science, 1998. p.2113-39.

BLACK, A.K., GREAVES, M.W., CHAMPION, R.H., PYE, R.J. The urticaria. **Br. J. Dermatol.**, v.125, p.100-8, 1991.

BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, H.H., WINKELMANN, R.K. Urticaria: In: \_\_\_\_\_. **Dermatology**. 3.ed. Heidelberg: Springer, 1984. p.292-315.

BURNS, D.A., BREATHNACH, S. M. (Eds). **Textbook of Dermatology**. Oxford: Blackwell, 1998. p.2113-39.

CHAMPION, R.H. Urticaria: then and now. **Br. J. Dermatol.**, v.119, p.427-36, 1988.

CHAMPION, R.H., ROBERTS, S.O.B., CARPENTER, R.G., ROGER, J.H. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. **Br. J. Dermatol.**, v.81, p.588-97, 1969.

CHARLESWORTH, E.N. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v.76, p.484-95, 1996.

COOPER, K.D. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.25, p.166-74, 1991.

C<sup>1</sup>ZARNETZKI, B.M. The history of urticaria. **Int. J. Dermatol.**, v.28, p.52-7, 1989.

---

<sup>1</sup> \* NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *List of journals indexed in Index Medicus*. Washington, 1997.240p.

- DEGOS, R. Les papules edemateuses: urticare. In: DEGOS R. **Dermatologie**. Paris: Flammarion, 1981. v.1, p.250-5.
- EMMELIN, N., FELDBERG, W. The mechanism of the sting of the common nettle (*Urtica urens*). **J. Physiol.**, v.106, p.440-55, 1947.
- GREAVES, M.W. Chronic urticaria. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p.1767-72, 1995.
- GREAVES, M., LAWLOR, F. Angioedema: manifestations and management. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.25, 155-65, 1991.
- GREEN, G.R., KOELSCHE, G.A., KIERLAND, R.P. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. **Ann. Allergy**, v.23, p.30-6, 1965.
- HABIF, T.P. Urticaria. In:\_\_\_\_. A color guide to diagnosis and therapy-clinical dermatology. 3.ed. St Louis: Mosby, 1996. p.122-48.
- HARRIS, A., TWAROG, F.J., GEHA, R.F. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. **Ann. Allergy**, v.51, p.1-5, 1983.
- HELLGREN, K.D. The prevalence of urticaria in the population and evaluation. **Acta Allergol.**, v.27, p.236-40, 1972.
- HELLGREN, L., HERSLE, K. Acute and chronic urticaria: a statical investigation on cclinical and laboratory data in 1204 patients and matched healthy controls. **Acta Allergol.**, v.19, p. 406-20, 1964.
- HENZ, B.M. The spectrum of urticaria. In: HENZ, B.M., ZUBERBIER, T., GRABBE, J., MONROE, E. (Eds). **Urticaria**: clinical diagnostic and therapeutic aspects. Berlin: Springer-Verlag, 1998. p.1-17.

---

\* NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *List of journals indexed in Index Medicus*. Washington, 1997.240p.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. *Normas para publicações da UNESP*. São Paulo: Editora UNESP, 1994. v.2: Referênciass Bibliográficas.

- HENZ, B.M., ZUBERBIER, T. Causes of urticaria. In: HENZ, B.M., ZUBERBIER, T., GRABBE, J., MONROE, E. (Eds). **Urticaria**: clinical, diagnostic and therapeutic aspect. Berlin: Springer, 1998a. p.20-30.
- HENZ, B.M., ZUBERBIER, T. Most chronic urticaria is food-dependent. And not idiopathic. **Exp. Dermatol.**, v.7, p.139-42, 1998b.
- HIDE, M., FRANCIS, D.M., GRATTAN, C.E.H., HAKIMI, J., KOCHAN, J. P., GREAVES, M.W. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. **N. Engl. J. Med.**, v.328, p.1599-604, 1993.
- HIDE, M., FRANCIS, D.M., GRATTAN, C.E.H, BARR, R.M., WINKELMANN, R.K., GREAVES, M.W. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggest an auto-immune basis and implication for treatment. **Clin. Exp. Allergy**, v.24, p.624-7, 1994.
- HUMPHREYS, F. Major landmarks in the history of urticarial disorders. **Int. J. Dermatol.**, v.36, p.793-6, 1997.
- HUMPHREYS, F., HUNTER, J.A.A. The characteristics of urticaria in 390 patients. **Br. J. Dermatol.**, v.138, p.635-8, 1998.
- ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., HORN BROOK, M.M. Physicochemical properties of reagenic antibody. V: correlation of reaginic activity with gamma E globulin antibody. **J. Immunol.**, v.97, p.840-53, 1966.
- JUHLIN, L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. **Br. J. Dermatol.**, v.104, p.369-81, 1981.
- KAPLAN, A.P. Urticaria and angioedema. In: MIDDLETON, J.R., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON J.R., YUNGINGER, J.W., BUSSE, W.W. (Eds). **Allergy**: principles and practice. 4.ed. St Louis: Mosby, 1993. v.2, p.1553-80.

- KENNARD, C.D., ELLIS, C.N. Pharmacologic therapy for urticaria. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.25, p.176-89, 1991.
- KENNETH, P., MATHEWS, M.D. Urticaria and angioedema. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.2, p.1-18, 1983.
- KOZEL, M.M.A., MEKKES, J.R., BOSSUYT, P.M.M., BOS, J.D. The effectiveness of history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. **Arch. Dermatol.**, v.134, p.1575-80, 1998.
- LEZNOFF, A., SUSSMAN, G.L. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. **J. Int. Arch. Allergy. Immunol.**, v.119, p.60-3, 1989.
- LINDELOF, B., SIGURGERSSON, B., WAHLGREN, C.F., EKLUND, G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. **Br. J. Dermatol.**, v.123, p.453-6, 1990.
- MACCHIONE, R. E. Infecções brônquicas. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu. 1996. p.1705-10.
- METZGER, W.J. Urticaria, angioedema, and hereditary angioedema. In: PATTERSON, R., GRAMMER, L.C., GREENBERGER, P.A., ZEISS, C.R. **Allergic diseases: diagnosis and management**. 4.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993. p. 331-51.
- MICHAELSSON, G., JUHLIN, L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. **Br. J. Dermatol.**, v.88, p.525-32, 1973.
- MILLER, D.A., FREEMAN, G.L., AKERS, W.A. Chronic urticaria. A clinical study of fifty patients. **Am. J. Med.**, v.44, p.68-86, 1968.
- MITCHEL, J.H., SMITH, D.L., MAYERS, R.A. Is chronic urticaria an allergic disorder? **Ann. Allergy**, v.12, p.128-34, 1957.

- MONROE, E.W., JONES, H.E. Urticaria: an updated review. **Arch. Dermatol.**, v.113, p.80-90, 1977.
- NIZAMI, R.M., BABOO, M.T. Office management of patients with urticaria: an analysis of 215 patients. **Ann. Allergy**, v.33, p.78-85, 1974.
- NUMATA, T., YAMAMOTO, S., YAMURA, T. The role of mite allergen in chronic urticaria. **Ann. Allergy.**, v.43, p.358-9, 1979.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.** São Paulo: Edusp, 1999. \_\_\_p. (colocar o total de páginas)
- ORMEROD, A.D., REID, T.M.S., MAIN, R.A. Penicillin in milk. It's importance in urticaria. **Clin. Allergy**, v.17, p.229-34, 1987.
- PACIORNIK, R. **Dicionário médico.** Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1969. p.48.
- PICHARDO, R.M., RODRIGUES, A. Urticaria crônica: estudio de 300 pacientes. **Rev. Cubana Med.**, v.26, p.1329-34, 1987.
- SABROE, R.A., GREAVES, M.W. The pathogenesis of chronic urticaria. **Arch. Dermatol.**, v.133, p.1003-8, 1997.
- SAMPAIO, S.A.P., RIVITTI, E.A. Erupções urticadas. In:\_\_\_\_. **Dermatologia.** São Paulo: Médicas, 1998. p.199-10.
- SCHNYDER, B., HELBLING, A., PICHLER, W.J. Chronic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v.119, p. 60-3, 1999.
- SCHWARTZ, J., NAGEL, R., HEIDRICH, R.F. A utilização de um questionário no atendimento de doentes com Urticária. **AMRIGS**, v.31, p.55-7, 1987.
- SEHGAL, V.N., REGE, V.L. An interrogative study of 158 urticária patients. **Ann. Allergy**, v.31, p.279-83, 1973.

- SHEEHAN-DARE, R.A., HENDERSON, M.J., COTTERILL, J.A. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. **Br. J. Dermatol.**, v.123, p.769-74, 1990.
- SHELDON, J.M., MATHEWS, K.P., LOVELL, P.G. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. **J. Allergy**, v.25, p.525-60, 1954.
- SIBBALD, R.G., CHEEMA, A.S., LOZINSKI, A., TARLO, S. Chronic urticaria: evaluation of role of physical immunologic, and other contributory factors. **Int. J. Dermatol.**, v.30, p.381-6, 1991.
- SIEGEL, S.C. , BERGERON, J.G. Urticaria and angioedema in children and young adults. **Ann. Allergy.**, v.12, p.241-52, 1954.
- SMALL, P., BARRETT, D., BISKIN, N., CHAMPLIN, E. Chronic urticaria and angioedema. **Clin. Allergy**, v.12, p.131-6, 1982.
- SOTER, N.A. Acute and chronic urticaria and angioedema. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.25, p.146-54, 1991.
- SOTER, N.A. Urticaria and angioedema. In: FITZPATRICK, T.B., FREEDBERG, I.M., EISEN, A.Z., WOLFF, K., AUSTEN, K.F., GOLDSMITH, L.A, KATZ, S.I. **Dermatology in general medicine**. 5.ed. NewYork: McGraw-Hill, 1999. p.1409-25.
- SOTER, N.A., WASSERMAN, S.I. Cutaneous changes in disorders of altered reactivity; IgE-dependent urticaria and angioedema. In: FITZPATRICK, T.B., FREEDBERG, I.M., EISEN, A.Z., WOLF, K, AUSTEN, K.F., GOLDSMITH, L.A, KATZ, S.I. **Dermatology in general medicine**. 3.ed. NewYork: McGraw-Hill, 1987. p.1282-93.
- STEVENSON, D.D. Diagnosis prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.74, p.617-22, 1984.

- SWAIN, A.R., DUTTON, S.P., TRUSWELL, A.S. Salicylates in foods. **J. Am. Dietect. Assoc.**, v.85, p.950-60, 1985.
- SWINNY, B. The atopic factor in urticaria. **South. Med. J.**, v.34, p.855, 1941. **Está apenas com a primeira página, se você tiver a última, coloque, OK?**
- TEBBE, B., GEILEN, C.C., SCHULZKE, J.D., BOJARSKI, C., RADENHAUSEN, M., ORFANOS, C.E. *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.34, p.685-6, 1996.
- THARP, M.D. Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.98, n.6, pt.3, s.325-30, 1996.
- UNGER, L., HARRIS, M.C. Stepping stones in allergy. **Ann. Allergy**, v.34, p.60-9, 1975.
- WILKINSON, S.M., BECK, M.H., KINGSTON, T.P. Progesterone induced urticaria: need it be a autoimmune? **Br. J. Dermatol.**, v.133, p.792-4, 1995.
- ZUBERBIER, T., CHANTRAINE-HESS, S., HARTMANN, K., CZARNETZKI, B.M. Pseudoallergen free diet in the treatment of chronic urticaria. **Acta Derm. Venereol. (Stockh)**, v.75, p.484-7, 1995.

## Anexo 2 - Protocolo de atendimento aos doentes de urticária crônica-angioedema.

Manejo de pacientes portadores de urticária-angioedema: a experiência da FM-UNESP de 1990 - 98

I - IDENTIFICAÇÃO							
1.	Rg (numero do prontuário)						
2.	N (número do protocolo)						
3.	Data (de nascimento)						
4.	Estado civil (1 = solteiro, 2 = casado, 3 = ignorado)						
5.	Sexo (2 = fem, 3 = masc)						
6.	Cor (1 = branco, 2 = não branco 3 = ignorado)						
7.	Ocupação						
8.	Zona (1 = urbano, 2 = rural, 3 = ambas)						
II - ANAMNESE							
9	Data da 1ª consulta						
10	Tempo da enfermidade em meses						
11	Frequência dos surtos (1=diária, 2=semana, 3=mensal, 4= esporádica,5= variável)						
12	Surtos anteriores (1 = sim, 2 = não)						
13	Localização das lesões (1 = variável, 2 = angioedema)						
14	Duração de cada lesões (em horas)						
15	Duração de cada lesões com AH (em horas)						
16	Duração de cada lesões sem AH (em horas)						
17	Duração dos surtos (em horas)						
18	Duração dos surtos com AH (em horas)						
19	Duração dos surtos sem AH (em horas)						
20	Período preferencial de aparecimento 1=manhã, 2=tarde,3=noite, 4=sem hor.pref.						
21	Período de piora 1=manhã, 2=tarde, 3=noite, 4=não há						
22	Sintomas associados (1=febre, 2=artralgia, 3=dor abdominal 4=diarréia, 5=cefaléia, 6= + que 1fator, 7=dispnéia, 8=outros, 9=não tem)						
23	Fatores agravantes (1=ex. físico, 2=pressão, 3=calor, 4=frio, 5=banho, 6=estresse, 7=álcool, 8= suor, 9=medicamentos, 10=infecção, 11=alimento, 12=picada de inseto, 13=outros, 14 ã relacionados)						
24	Antecedentes alérgicos pessoais (1= sim, 2 =não)						
25	Antecedentes alérgicos (1=asma, 2=rinite, 3=bronquite, 4=eczema, 5=sinusite, 6=picada de inseto, 7=outros)						
26	Antecedentes alérgicos familiar (1= sim, 2 =não)						
27	Antecedentes alérgico (1=asma, 2=rinite, 3=bronquite, 4=eczema, 5=sinusite, 6=picada de inseto, 7=outros)						
III - EXAME DERMATOLÓGICO							
28	Urticas (1= sim, 2 =não)						
29	Dermografismo (1= sim, 2 =não, 3=não real)						
30	Tipo de dermatografismo (1=branco, 2=eritema, 3=pápula)						
31	Outra enfermidade dermatológica (1= sim, 2 =não)						
32	Outra enfermidade	CID OUT1					
33	Outra enfermidade	CID OUT2					
34	Outra enfermidade	CID OUT3					
IV ESTUDOS DOS FATORES CAUSAIS							
35	Influência ambiente domiciliar (1=melhora, 2=piora, 3=não altera, 4= ã relacionou)						
36	Influência ambiente profissional (1=melhora, 2=piora, 3=não altera, 4= ã relacionou)						
37	Influência final de semana (1=melhora, 2=piora, 3=não altera, 4= ã relacionou)						
37	Influência mudança de ambiente (1=férias, 2=residência, 3=trabalho, 4= ã altera, 5= ã relacionou)						
38	Influência atividade domestica (1=melhora, 2=piora, 3=não altera, 4= ã relacionou)						
39	Influência substâncias ambientais (1=melhora, 2=piora, 3=não altera, 4= ã relacionou)						
40	Influência passatempo (1=sim, 2=não)						
41	Influência cosméticos (1=sim, 2=não)						
42	Influência hábitos (1=sim, 2=não)						
43	Influência medicamentos (1=sim, 2=não)						
44	Influência foco infeccioso (1=desencadeia, 2= ã desencadeia, 3= ã relaciona)						

45	Influência alimentos 1= sim, 2=não, 3= não relaciona)			
<b>V - EXAME FÍSICO</b>				
46	Exame físico (1= alterado, 2= ã alterado)			
47	Alteração exame físico1			
48	Alteração exame físico2			
49	Alteração exame físico3			
<b>VI - HIPÓTESE CAUSAL NA 1ª CONSULTA</b>				
50	Hipótese causal no caso novo. (lista)			
<b>VII - EXAMES LABORATORIAIS</b>				
51	Exames de rotina alterado (1=sim, 2=não)			
52	Hemograma (1=vhs,2=eosinofilia, 3=leucocitose, 4=leucopenia, 5=Hb, 6=Ht,7=outros)			
53	Urina I (1=normal, 2=alterado)			
54	Fezes (1=helminto, 2=protozoário, 3=outros )			
55	Glicemia (1= até x de gliocose, 2=acima de x) Valor =			
56	TGO (1 = nl, 2 = alt) Valor =			
57	TGP (1 = nl, 2 = alt) Valor =			
58	BI (1 = nl, 2 = alt) Valor =			
59	BD (1 = nl, 2 = alt) Valor =			
60	BT (1 = nl, 2 = alt) Valor =			
61	Outros exames alterados (1 = sim, 2 = não 3 = não realizados)			
62	Outros ex a 11			
63	Outros ex a 12			
64	Outros ex a 13			
65	Outros ex a 14			
66	Provas cutâneas alteradas (1 = sim, 2 = não 3 = não realizados)			
67	Biópsia alterada (1=sim, 2=não, 3= ã realizada)			
<b>VIII - SEGUIMENTO E EVOLUÇÃO</b>				
68	Data da última consulta			
69	Hipótese causal na última consulta (lista)			
70	Tratamento doenças concomitantes (1=sim, 2=não)			
71	Dermatoses concomitantes 1	CID c1		
72	Dermatoses concomitantes 2	CID c2		
73	Dermatoses concomitantes 3	CID c2		
74	Evolução na última consulta (1=igua, 2=pior, 3=melhorou, 4=controlado)			
75	Seguimento			

\* AH = Anti Histamínico