



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

PEDRO PIMENTEL DUARTE

**URTICÁRIA CRÓNICA:
EXPERIÊNCIA DA CONSULTA NOS CHUC**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRA. MARGARIDA GONÇALO

MARÇO/2014

Urticária Crónica: Experiência Da Consulta Nos CHUC

Pedro Duarte¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correio eletrónico autor: pedropduarte@hotmail.com

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	6
1.INTRODUÇÃO	8
2.OBJECTIVOS	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	10
4.RESULTADOS	11
5.DISSCUSSÃO	24
6.CONCLUSÃO	32
7.AGRADECIMENTOS	33
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

RESUMO

Introdução: A urticária crónica, nos seus diferentes subtipos, apresenta uma prevalência bastante variável na população. Como doença crónica, de etiologia desconhecida e evolução imprevisível impõe uma diminuição significativa na qualidade de vida.

Objectivos: Realizar uma revisão comparativa entre a literatura publicada nos últimos anos sobre as características demográficas, etiopatogénicas e clínico-evolutivas dos doentes com urticária crónica e a realidade da nossa população, tendo por base, a consulta de urticária dos CHUC.

Material e Métodos: Este estudo consiste numa análise retrospectiva dos ficheiros clínicos dos doentes com o diagnóstico de urticária crónica, observados na consulta de urticária do CHUC, entre Novembro de 2012 e Junho de 2013. A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS® v.21.

Resultados: Foram avaliados 80 pacientes, 51 do sexo feminino (63,8%), com uma idade média de $47,9 \pm 15,6$ anos, mais elevada no sexo feminino ($49,8 \pm 14,7$) que no masculino ($44,5 \pm 17$).

O primeiro surto ocorreu em média aos $41,1 \pm 14,4$ anos, e à data da consulta a urticária tinha um tempo médio de evolução de $7,1 \pm 7,9$ anos, mais elevado no sexo feminino ($7,8 \pm 7,3$ anos). Dos 7,5% que alcançaram cura, destaca-se uma maioria significativa do sexo masculino ($p=0,013$).

A maioria dos doentes apresentava urticária crónica espontânea, 66 casos (82,5%), nalguns casos com angioedema (44 doentes - 55%), dermatografismo (16 doentes - 20%), urticária de pressão (9 doentes - 11,3%), urticária colinérgica (5 doentes - 6,3%) e urticária ao frio (4 doentes - 5%), não se observando nenhuma correlação significativa entre o sexo e estes tipos de urticária. O dermatografismo predominava no sexo feminino, 12 casos (75%), com um tempo médio de evolução de $6,8 \pm 5,7$ anos. A maioria dos pacientes com angioedema era do sexo

feminino (31 doentes - 60,8%), com um tempo de evolução médio de $9,4 \pm 9,2$ anos. Na urticária colinérgica o primeiro surto ocorreu mais cedo (34 ± 12 anos). A urticária de pressão associava-se ao tempo de evolução mais longo ($9,6 \pm 7,5$ anos). Múltiplos factores desencadeantes foram observados, destacando-se a pressão em 31 doentes (38,8%). Os 21 pacientes (26,3%) com patologia psiquiátrica tinham um tempo de evolução de 10,2 anos, significativamente superior ($p=0,041$) ao da população sem esta patologia. A patologia atópica estava presente em 19 pacientes (23,8%), com uma idade média do primeiro surto significativamente mais precoce (35,2 anos, $p=0,044$). Em 5 pacientes (6,3%), foi identificada patologia autoimune concomitante. Foi identificada urticária crónica em familiares em 1º ou 2º grau em 7 pacientes (8,8%) cuja urticária tinha um tempo de evolução significativamente mais longo (17,5 anos, $p=0,012$).

Anticorpos anti-nucleares estavam presentes em 45 doentes (56,3%) e antitiroideus em 9 (11,3%), a IgE encontrava-se elevada em 32 doentes (40%), e elevações discretas da PCR foram identificadas em 19 doentes (23,4%). A terapêutica, à data da última consulta, consistia em anti-H₁ em 74 (92,5%), corticosteróides sistémicos em 29 (36,3%) pacientes, com agravamento e, em 2 pacientes (2,5%), terapêutica imunossupressora.

Conclusão: Existe consonância, entre o descrito na bibliografia actual e as características demográficas, etiopatogénicas e clínico-evolutivas observadas nos doentes da consulta dos CHUC. São necessários mais estudos para aprofundar e esclarecer as múltiplas associações entre a urticária crónica e um grande espectro de outras patologias, bem como a existência de um padrão familiar e quais os factores associados a urticária com evolução mais longa ou de início mais precoce.

Palavras-chave: urticária crónica, urticária espontânea, urticária à pressão, urticária ao frio, urticária colinérgica, dermatografismo, angioedema, atopia, autoimunidade, patologia psiquiátrica, urticária familiar.

ABSTRACT

Background: Chronic urticaria, on its different subtypes, shows a highly varied prevalence on the population. As a chronic disease of unknown etiology and unpredictable evolution, it imposes a significant decrease on the quality of life.

Objectives: Perform a comparative study between the demographic, etio-pathogenic and clinical and evolutionary characteristics of chronic urticaria patients from the consultation of chronic urticaria of the clinic of Dermatology of the CHUC and the recently published reviews.

Material and methods: This study consists of a retrospective analysis of the clinical files of patients diagnosed with chronic urticaria, observed at the urticaria consultation of the CHUC, between November 2012 and June 2013. Statistical analysis was performed using IBM SPSS® v.21 software.

Results: 80 patients were evaluated, 51 female (63,8%), with an average age of $47,9 \pm 15,6$ years old, higher in female ($49,8 \pm 14,7$ y) than in male ($44,5 \pm 17,0$ y).

The first outbreak of urticaria occurred, on average, at $41,1 \pm 14,4$ years old and, at the date of the medical appointment, urticaria had an average evolution time of $7,1 \pm 7,9$ years, higher in female ($7,8 \pm 7,3$ years). Cure, reported in 6 patients (7,5%), occurred significantly more in males ($p=0,013$).

Most patients showed chronic spontaneous urticaria, 66 cases (82,5%), in some cases with angioedema (44 patients – 55%), dermatographism (16 patients – 20%), pressure urticaria (9 patients – 11,3%), cholinergic urticaria (5 patients – 6,3%) and cold-induced urticaria (4 patients – 5%).

Dermatographism predominated in females, 12 cases (75%), with an average evolution of $6,8 \pm 5,7$ years. Angioedema also predominated in females (31 patients - 60,8%), and had a longer evolution of $9,4 \pm 9,2$ years. In cholinergic urticaria the first outbreak occurred earlier (34 ± 12

years) and pressure urticaria was associated with a longer evolution ($9,6 \pm 7,5$ years). Several aggravating factors were observed, with pressure assuming the greatest importance (31 patients - 38,8%).

In 21 patients (26,3%) with psychiatric pathology evolution was longer (10,2 years; $p=0,041$) than the population without this pathology. Atopy was found in 19 patients (23,8%), with the first outbreak occurring significantly earlier (35,2 years, $p=0,044$). Concomitant autoimmune pathology was identified in 5 patients (6,3%). Chronic urticaria in first or second degree relatives was reported in 7 patients (8,8%), whose urticaria had a significant longer evolution (17,5 years, $p=0,012$).

Anti-nuclear and anti-thyroid antibodies were found, respectively in 45 (56,3%) and 9 patients (11,3%). Serum IgE was elevated in 32 patients (40%) and discrete C-reactive protein (CRP) increase was identified in 19 patients (23,4%). Therapy, at the date of the last medical appointment, consisted in anti-H₁ in 74 (92,5%) patients; in 29 (36,3%) patients, systemic corticosteroids were used in severe accesses and, 2 patients (2,5%) were on immunosuppressive therapy.

Conclusion: There is consonance between what is described in the recent literature and the demographic, etio-pathogenic and clinical evolutionary characteristics of patients observed at the CHUC. However, more studies are needed to deepen and clarify the multiple associations between chronic urticaria and other pathologies, the existence of a family pattern as well as understand what factors are associated with urticaria with a longer evolution or a more precocious start.

Key- Words: Chronic urticaria; spontaneous urticaria; pressure urticaria, cold urticaria, cholinergic urticaria; dermatographism; angioedema, atopy; autoimmunity; psychiatric pathology, familial urticaria.

1.INTRODUÇÃO

A urticária, tipicamente caracterizada por lesões eritematopapulosas pruriginosas e fugazes, é uma das doenças mais frequentes em Dermatologia. Existem formas agudas e crónicas, estas, por definição com um período de duração superior a 6 semanas.^{1-4,8,9,11-13,15,16} Actualmente estima-se que cerca de 1 a 30% dos doentes com urticária podem vir a desenvolver um quadro de urticária crónica.³

Não existem dados exactos sobre a prevalência da urticária crónica, mas este pode rondar os 1.8% de acordo com um estudo realizado, em 2010, em Berlim.⁴

Existe um indubitável impacto da doença, na qualidade de vida global dos doentes, destacando-se a área social e as emoções como as mais afectadas. Este impacto não varia com a idade, sexo, a ausência ou presença de angioedema, curso e causa da doença, sendo transversal à maioria dos doentes.⁵

Pese embora a multiplicidade de tipos e subtipos, a urticária, apresenta-se com lesões eritematopapulosas, pruriginosas, fugazes ou lesões edematosas, no angioedema ou urticária profunda.¹ Na urticária as lesões eritematosas, de tamanho variável, apresentam um edema central, circunscrito por eritema, acompanham-se de prurido e há resolução do quadro clínico *ad integrum* em 1-24h.^{1,2} O angioedema, é caracterizado por um edema súbito da derme profunda e do tecido subcutâneo, afectando frequentemente a submucosa. Este quadro clínico associa-se mais comumente a dor do que a prurido, tendo uma resolução completa ao fim de 72h.⁶

Os sintomas acima descritos são resultantes da vasodilatação e aumento da permeabilidade na derme, devidos à histamina e outros mediadores libertados, na sequência da activação mastocitária da derme. A desgranulação mastocitária pode estar dependente da IgE e do reconhecimento de alérgenos específicos ou pode ocorrer de forma independente da IgE.⁷ Um estudo recente mostrou que 50% dos pacientes com urticária crónica espontânea exibem níveis

significativamente mais elevados de IgE, em comparação com apenas 13% dos indivíduos saudáveis.⁷

Em termos clínicos podemos classificar a urticária crónica como urticária espontânea, sem factor desencadeante identificável (a mais frequente) e as formas indutíveis, que incluem as urticárias físicas (urticária ao frio, ao calor, à pressão, à vibração, a urticária solar e o dermatografismo sintomático), e as urticárias aquagénica, colinérgica e de contacto.² O angioedema associa-se muitas vezes à urticária crónica espontânea.¹⁵

A terapia farmacológica, atendendo ao facto que muitos dos sintomas são provocados pelo efeito da histamina sobre os receptores H₁, passa pelo tratamento com anti-H₁, principalmente os não sedativos. O impacto positivo que os anti-H₁ de segunda geração têm na qualidade de vida dos doentes com urticária crónica é indubitável.^{2,8} Quando a terapêutica de primeira linha se revela ineficaz, os corticosteróides sistémicos, em ciclos muito curtos, podem ser uma opção válida.^{1,9} Como última abordagem terapêutica temos a terapêutica imunossupressora, nomeadamente a ciclosporina e o metotrexato. Mais recentemente, o anticorpo monoclonal anti-IgE, o omalizumab, tem-se revelado altamente eficaz em casos de urticária resistente ao tratamento anti-H₁,¹⁰⁻¹² incluindo nas formas de urticária ao frio e a urticária solar.¹⁰

2. OBJECTIVOS

Este estudo tem por objectivo realizar uma revisão comparativa entre a literatura publicada nos últimos anos sobre as características demográficas, etiopatogénicas e clínico-evolutivas dos doentes com urticária crónica e a realidade da nossa população, tendo por base, a consulta de urticária dos CHUC.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com o diagnóstico clínico de urticária crónica, seguidos na consulta de urticária do CHUC, que foram observados entre Novembro de 2012 e Junho de 2013. Os pacientes são acompanhados regularmente nesta consulta para controlo da eficácia terapêutica e, pelo menos uma vez, realizam exames laboratoriais, em jejum que contemplam: o hemograma, bioquímica e sumária de urina, como estudo de rotina, a IgE (Imunoglobulina E) total, como orientação para desregulação de síntese de IgE eventualmente relacionada com patologia atópica, a PCR (proteína C reactiva) e/ou VS (velocidade de sedimentação), como orientação para patologia inflamatória, os anticorpos anti-nucleares (ANA), identificados por imunofluorescência indirecta, os anticorpos anti-tiroideus, e TSH (hormona estimulante da tiróide) e T4 (tiroxina), traduzindo possível etiologia autoimune ou patologia auto-imune concomitante.

Os casos clínicos foram avaliados recorrendo à consulta dos processos clínicos escritos e os resultados dos exames laboratoriais foram consultados nas bases de dados informatizados do Serviço de Dermatologia dos CHUC.

Foram colhidos os seguintes dados, a partir de uma amostra de 80 casos: idade à data da última consulta, sexo, idade do primeiro surto de urticária, tempo de evolução da urticária e a existência ou não de cura, definida como ausência de lesões por mais de 4 meses sem recurso à terapêutica. Foi ainda identificada a presença de angioedema ou dermografismo, o tipo de urticária (espontânea, colinérgica, ao frio, solar, outro), factores desencadeantes questionados pelo dermatologista e identificados pelos pacientes em alguns surtos (alimentos, frio, calor, sudação, pressão, AINES (anti-inflamatórios não esteróides), IECAS (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) e stress), ainda que sem exames complementares que comprovassem o seu real papel na patogenia da urticária. Foram caracterizadas as patologias associadas, particularmente patologia autoimune, patologia psiquiátrica e doença atópica, a existência de

urticária familiar e o tratamento realizado (anti-H₁, corticosteróides e imunossuppressores). As alterações laboratoriais (aumento de IgE e PCR, presença de ANA e anticorpos antitiroideos bem como alteração da TSH), foram registados como presentes ou ausentes, sem quantificação.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS® v.21. Na análise descritiva foram determinadas medidas de tendência central para as variáveis quantitativas, bem como frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas.

A normalidade da distribuição destas variáveis foi avaliada com recurso ao teste de Kolmogorov-Smirnov para grupos com dimensão superior a 30 e utilizando o teste de Shapiro-Wilk no caso contrário. Foi aplicado o teste t-Student para variáveis que respeitavam a normalidade e o teste de Mann Whitney caso contrário. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste do Qui-Quadrado e o teste de Fisher.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

4.RESULTADOS

No período entre Novembro de 2012 e Junho de 2013 recorreram à consulta de urticária crónica do Serviço de Dermatologia dos CHUC 80 doentes, alguns com várias consultas neste intervalo.

Características dos pacientes com urticária crónica

Do total da amostra de 80 pacientes de com urticária crónica (n=80), 51 eram do sexo feminino (63,8%) e 29 do sexo masculino (36,3%). A idade média dos doentes na data da consulta foi $47,9 \pm 15,6$ anos, com idade mínima de 12 anos e máxima de 77 anos, verificando-se uma média mais elevada no sexo feminino ($49,8 \pm 14,7$) que no masculino ($44,5 \pm 17$).

Características evolutivas da urticária

Os doentes referiram o primeiro episódio de urticária entre os 12 e 73 anos, com a idade média do primeiro surto aos $41.1 \pm 14,4$ anos, $40,4 \pm 16,7$ anos no sexo masculino e $41,6 \pm 13,2$ anos no feminino.

O tempo de evolução da urticária variou entre um mínimo identificado de 6 semanas e o máximo de 41,1 anos, com tempo médio de evolução de $7,1 \pm 7,9$ anos, sendo $5,8 \pm 9,0$ anos no sexo masculino e $7,8 \pm 7,3$ anos no sexo feminino, uma diferença não estatisticamente significativa.

Obtiveram cura 6 pacientes (7.5%), 5 do sexo masculino e apenas 1 do sexo feminino, sendo a cura significativamente maior no sexo masculino ($p=0,013$) (Tabela 1).

Tabela 1-Características evolutivas da urticária crónica

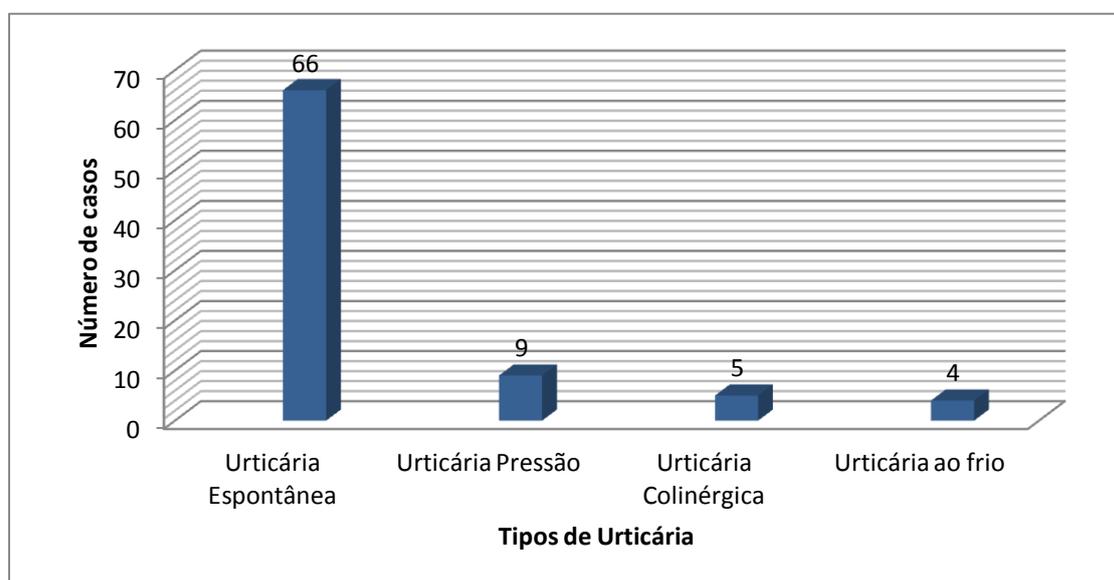
	<i>Masculino</i>	<i>Feminino</i>	<i>Total</i>
Idade do primeiro surto ^{#,*}	$40,4 \pm 14,4$	$41,6 \pm 16,7$	$41.1 \pm 7,9$ (12-73)
Tempo de evolução ^{#,*}	$5,8 \pm 9,0$	$7,8 \pm 7,3$	$7,1 \pm 7,9$ (0,02-41)
Cura ^{##, **}	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (7,5%)

média em anos; ## (n (%)); * não estatisticamente significativo; **estatisticamente significativo

Características clínicas da urticária

A maioria dos doentes apresentava urticária crónica espontânea, 66 casos (82,5%). Segue-se a urticária predominantemente de pressão, de início habitualmente retardado, presente em 9 casos (11,3%), a urticária colinérgica com 5 casos (6,3%) e a urticária ao frio, confirmada pelo teste do cubo de gelo, com 4 casos (5%) (Gráfico1).

Gráfico 1-Prevalência dos diferentes tipos de urticária



Não foi possível encontrar uma associação estatisticamente significativa entre o sexo dos doentes e as características clínicas da urticária (Tabela 2).

Na amostra estudada, foi possível identificar a coexistência de angioedema em 44 doentes (55%), 31 do sexo feminino (70%) e 13 do sexo masculino (30%), com predomínio não estatisticamente significativo no sexo feminino. O tempo de evolução médio da urticária nos doentes com angioedema foi $9,4 \pm 9,2$ anos, superior mas de forma não significativa em relação aos doentes sem angioedema. (Tabela 2)

Foi identificada a presença de dermatografismo, maioritariamente, mas de forma não significativa, em pacientes do sexo feminino, 12 casos (75%). O primeiro surto de urticária ocorreu em média aos $39,9 \pm 14,8$ anos, 26,3 anos no sexo masculino e 43,3 anos no feminino. O tempo médio de evolução foi de $6,8 \pm 5,7$ anos.

Tabela 2-Correlação entre sexo do doente e as características clínicas da urticária

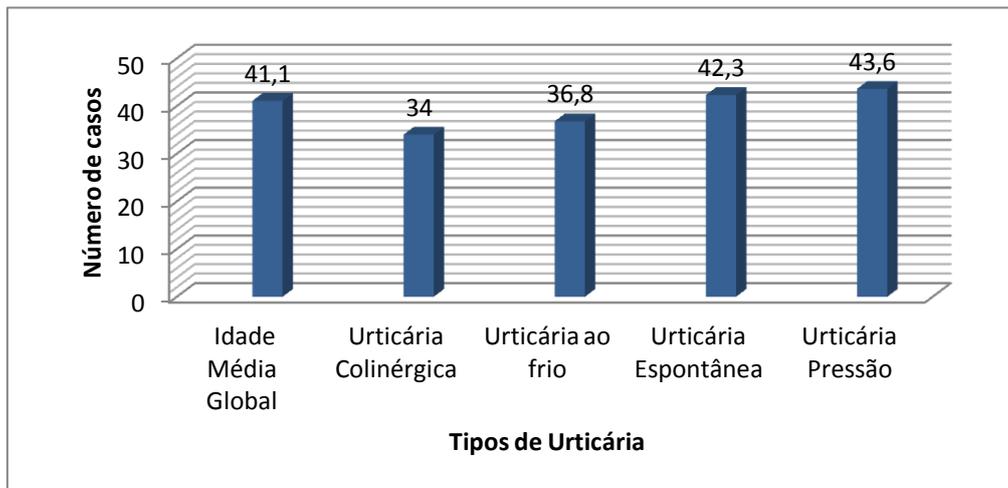
<i>Sexo</i>	<i>Masculino</i>	<i>Feminino</i>	<i>Total</i>
<i>Características clínicas</i>			
Total Pacientes estudados^{#,*}	29 (36,3%)	51 (63,8%)	80
Urticária sem Angioedema^{#,*}	16 (44,4%)	20 (55,6%)	36 (45%)
Urticária com Angioedema^{#,*}	13 (30%)	31 (70%)	44 (55%)
Urticária Espontânea^{#,*}	25 (37,9%)	41 (62,1%)	66 (82,5%)
Urticária Pressão^{#,*}	4 (44,4%)	5 (55,5%)	9 (11,2%)
Urticária ao Frio^{#,*}	0	4 (100%)	4 (5%)
Urticária Colinérgica^{#,*}	2 (40%)	3 (60%)	5(6,3 %)

(n (%), * não estatisticamente significativo

Correlação entre o tipo de urticária, a idade média do primeiro surto e o tempo de evolução

Os doentes englobados no estudo apresentavam uma idade do primeiro surto de urticária crónica e um tempo de evolução da doença, variável de acordo com os diferentes tipos de urticária. A urticária colinérgica é a que apresentava a idade do primeiro surto mais baixa, 34 ± 12 anos, com um tempo de evolução médio de $2,7 \pm 2,1$ anos, observando-se no sexo masculino 4,3 anos e para o sexo feminino de 1,5 anos. Os 4 casos de urticária ao frio, todos no sexo feminino, iniciaram-se, em média, aos $36,8 \pm 26,4$ anos de idade e tinham um tempo de evolução de $6,8 \pm 6,9$ anos. Na urticária espontânea, os pacientes apresentavam o primeiro surto, em média, aos $42,3 \pm 13,9$ anos e a urticária evoluía há $7,3 \pm 8,6$ anos, com 6,2 anos no sexo masculino e 7,8 anos no sexo feminino. Na urticária de pressão primeiro surto ocorreu, em média, aos $43,6 \pm 19,9$ anos, e esta tinha um tempo de evolução de $9,6 \pm 7,5$ anos, com 11,7 anos para o sexo masculino e 8 anos para o sexo feminino (Gráfico 2).

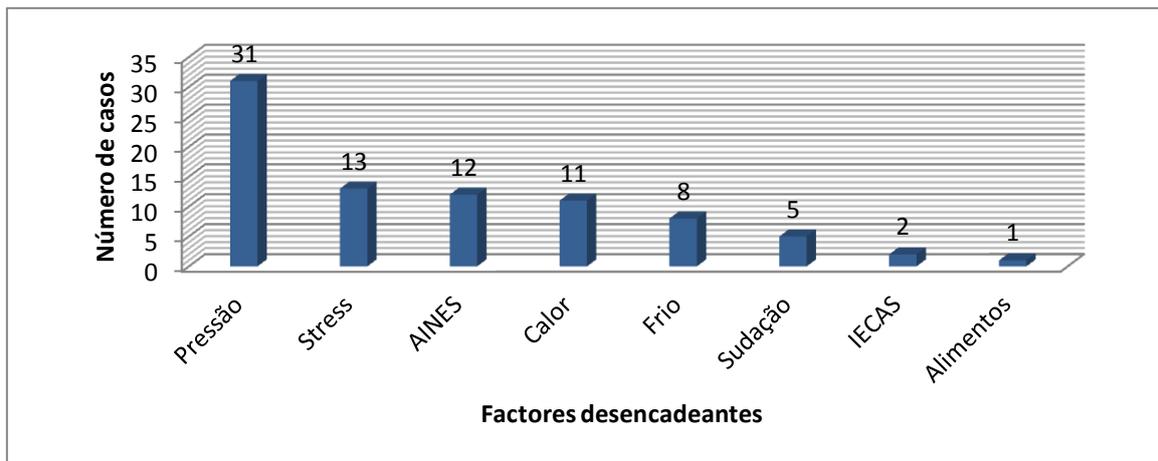
Gráfico 2-Correlação entre o tipo de urticária e a idade média do primeiro surto



Factores desencadeantes

Tanto nos doentes com urticária espontânea, como nas outras formas de urticária foram identificados factores desencadeantes em alguns episódios/lesões, nomeadamente, a pressão em 31 doentes (38,8%), seguindo-se o stress em 13 doentes (16,3%), os AINES em 12 doentes (15%), o aumento da temperatura em 11 doentes (13,8%), o frio em 8 doentes (10%), a sudação em 5 doentes (6,3%), os IECAS em 2 doentes (2,5%) e finalmente, um paciente referia surtos agravados por alimentos (1,3%) (Gráfico 3).

Gráfico 3-Factores desencadeantes da urticária



Correlação entre os factores desencadeantes e o tipo de urticária

De acordo com a história clínica referida pelos pacientes foram identificados diferentes factores que podem contribuir como desencadeantes ou agravantes de episódios de urticária crónica, muitos dos quais não foi possível comprovar por exames complementares de diagnóstico. Estes eventuais factores desencadeantes/agravantes relacionam-se, de forma distinta com os diferentes tipos de urticária. Frequentemente, em cada paciente, há relato de mais de um factor no desencadear das suas crises de urticária.

Na urticária crónica espontânea, a mais frequente e caracterizada pela não identificação de um factor causal na maioria dos surtos, apresenta, como possíveis factores agravantes ou desencadeantes de alguns surtos, em 19 casos a pressão, em 10 casos o calor, em 9 casos o stress, em 8 casos os AINES, em 4 casos o exercício físico com sudação, em 2 casos o frio e em 2 casos os IECA.

No caso da urticária de pressão, em todos os casos (9 casos) a pressão surge como factor desencadeante, apresentando também os AINES em 3 casos, o frio em 1 caso e o stress em 1

caso. Na urticária ao frio, para além do frio presente com factor desencadeante em todos os casos (4 casos), também se observam episódios na presença de pressão e AINES. Finalmente a urticária colinérgica, apresenta 3 casos associados ao stress, 2 casos associados à pressão e um caso relacionado com alimentos, frio, calor e sudção (Tabela 3).

Tabela 3-Correlação entre os factores desencadeantes e o tipo de urticária

<i>Factor desencadeante</i> <i>Tipo urticária</i>	Alimentos	Frio	Calor	Sudção	Pressão	AINES	IECAS	Stress
Urticária Crónica Espontânea	0	2	10	4	19	8	2	9
Urticária Pressão	0	1	0	0	9	3	0	1
Urticária ao Frio	0	4	0	0	1	1	0	0
Urticária Colinérgica	1	1	1	1	2	0	0	3

Patologia Psiquiátrica

Entre os 80 doentes, 21 (26,3%) apresentam patologia psiquiátrica que motivou consulta de psiquiatria e/ou tratamento com fármacos psicomodificadores. Destes 9 doentes (11,1%) apresentam ansiedade, 10 doentes (12,5%) depressão e 2 doentes (2,5%) ambos os quadros. A ansiedade estava presente em 5 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. A depressão por sua vez foi exclusiva do sexo feminino, bem como a combinação desta com ansiedade (Tabela 4 e Tabela 5).

Tabela 4-Presença de patologia psiquiátrica associada à urticária

<i>Parâmetro</i>	<i>Número (%) (n=80)</i>
Patologia Psiquiátrica	21 (26,3%)
Ansiedade	9 (11,3%)
Depressão	10 (12,5%)
Ansiedade e Depressão	2 (2,5%)

A idade do primeiro surto de urticária nos pacientes com patologia psiquiátrica não é significativamente mais precoce que a da restante população, no entanto o tempo de evolução é significativamente superior, com 10,2 anos de evolução ($p= 0,041$) (Tabela 5). Não se observou uma associação significativa entre esta patologia e o sexo dos doentes.

Tabela 5-Correlação entre presença de patologia psiquiátrica, idade do primeiro surto, tempo de evolução da urticária e sexo.

<i>Parâmetro</i>	<i>Patologia Psiquiátrica</i>	
	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
Idade do Primeiro Surto[#]	39,55*	41,7
Tempo de evolução[#]	10,2**	6
Sexo Masculino^{##}	5 (6,2%)*	24 (30%)
Sexo Feminino^{##}	16 (20%)*	35 (43,7%)

[#] média em anos; ^{##} (n (%)); * não estatisticamente significativo; **estatisticamente significativo

Patologia Atópica

Foi identificada patologia atópica em 19 doentes (23,8%), 11 dos quais (13,8%), apresentavam asma alérgica, a maioria (8) do sexo feminino, 6 (7,5%) pacientes, todos do sexo feminino, sofriam de eczema atópico, e 2 (2,5%) de rinite alérgica. Observou-se um predomínio no sexo feminino, com 15 casos (Tabela 6).

Tabela 6-Presença de patologia atópica associada à urticária

<i>Parâmetro</i>	<i>Número (%) (n=80)</i>
Patologia Atópica	19 (23,8%)
Asma	11 (13,8%)
Eczema Atópico	6 (7,5%)
Rinite Alérgica	2 (2,5%)

Estes pacientes apresentam uma idade média do primeiro surto mais precoce, de $35,2 \pm 17,3$ anos, significativamente inferior ($p=0.044$) em relação à população sem patologia atópica. O tempo de evolução da doença de 6,4 anos, não difere, significativamente, da restante população sem atopia (Tabela 7). Não é significativa a associação desta patologia com o sexo dos doentes.

Tabela 7-Correlação entre presença de patologia atópica, idade do primeiro surto, tempo de evolução da urticária e sexo.

<i>Parâmetro</i>	<i>Atopia</i>	
	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
Idade do Primeiro Surto[#]	35,2±17,3*	43
Tempo de evolução[#]	6.4**	7.3
Sexo Masculino^{##}	4 (5%)**	25 (31,3%)
Sexo Feminino^{##}	15 (18,8%)**	36 (45%)

média em anos; ## (n (%)); *estatisticamente significativo; ** não estatisticamente significativo

Patologia Autoimune

Foi identificada patologia autoimune concomitante em 5 doentes (6,3%), nomeadamente colite ulcerosa em 2 doentes (2,5%), vitiligo em 2 doentes (2,5%), todos do sexo feminino e um caso de lúpus eritematoso sistémico, num indivíduo do sexo masculino (Tabela 8).

Tabela 8-Presença de Patologia autoimune associada à urticária

<i>Parâmetro</i>	<i>Número (%) (n=80)</i>
Patologia Autoimune	5 (6,3%)
Colite Ulcerosa	2 (2,5%)
Vitiligo	2 (2,5%)
Lúpus	1 (1,3%)

O primeiro surto de urticária neste grupo foi referido aos 40,4 anos, e a urticária tinha um tempo de evolução de 8,7 anos, sem diferença significativa, relativamente aos doentes sem patologia autoimune. Não se observa uma diferença estatisticamente significativa de patologia autoimune entre os sexos. (Tabela 9)

Tabela 9-Correlação entre presença de patologia autoimune, idade do primeiro surto, tempo de evolução da urticária e sexo.

<i>Parâmetro</i>	<i>Patologia Autoimune</i>	
	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
Idade do Primeiro Surto[#]	40,4*	41,2
Tempo de evolução[#]	8,7*	7
Sexo Masculino^{##}	1 (1,3%)*	28 (35%)
Sexo Feminino^{##}	4 (5%)*	47 (58,8%)

média em anos; ## (n (%)); * não estatisticamente significativo

Antecedentes familiares de urticária

Dos doentes seleccionados, 7 (8,8%) referiam casos de urticária crónica em familiares em 1º ou 2º grau. A relação entre o sexo e a existência de urticária em familiares próximos não pode ser afirmada. Podemos observar 5 casos, no sexo masculino e 2 no sexo feminino. Destes todos estavam associados a urticária crónica espontânea e um concomitantemente a urticária de pressão (Tabela 10). A idade média do primeiro surto não foi significativamente mais precoce do que a restante população, 36,5 anos, no entanto o tempo de evolução foi significativamente ($p=0,012$) mais longo (17,5 anos) (Tabela 10).

Tabela 10-Correlação entre presença de Urticária Familiar, idade do primeiro surto, tempo de evolução da urticária e sexo.

<i>Parâmetro</i>	<i>Urticária Familiar</i>	
	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
Idade do Primeiro Surto[#]	36,5*	41,5
Tempo de evolução[#]	17,5**	6,2
Sexo Masculino^{##}	5 (6,5%)*	24(30%)
Sexo Feminino^{##}	2 (2,5%)*	49 (61,25%)

média em anos; ## (n (%)); * não estatisticamente significativo; **estatisticamente significativo

Alterações laboratoriais

Das alterações laboratoriais observadas, destaca-se a presença de ANAs positivos, com vários padrões de imunofluorescência, em 45 doentes (56,3%), mas apenas num caso com título elevado de anticorpos anti-dsDNA,. Em 9 doentes (11,3%) observaram-se anticorpos antitiroideos positivos, antimicrosomais ou antitreoglobulina. A IgE encontrava-se elevada (>100 UI/L) em 32 doentes (40%) e elevações discretas da PCR (valores superiores ao limite normal de 0.5 g/dl) foram observadas em 19 doentes (23,8%) (Tabela 11)

Tabela 11-Alterações laboratoriais observadas nos 80 pacientes.

<i>Parâmetro</i>	<i>Negativo/Normal</i>	<i>Positivos/Alterado</i>	<i>Não doseado</i>
ANA[#]	30 (37,5%)	45 (56,3%)	5 (6,3%)
Antitiroideos[#]	53 (66,3%)	9 (11,3%)	18 (22,5%)
IgE[#]	47 (58,8%)	32 (40%)	1 (1,3%)
PCR[#]	32 (40%)	19 (23,8%)	29 (36,3)

(n (%))

Correlação entre alterações laboratoriais, o sexo, a idade do primeiro surto e tempo de evolução

Não se observa uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis correlacionadas. No entanto podemos observar (tabela 13) que o surgimento de urticária é mais precoce nos pacientes com IgE elevada ($37,4 \pm 14,2$ anos) e que os pacientes com anticorpos antitiroideos positivos apresentam um tempo de evolução mais longo ($9,6 \pm 7,6$ anos). As restantes alterações laboratoriais apresentam valores sobreponíveis aos observados na totalidade da população do estudo. (Tabela 12)

Tabela 12-Correlação entre alterações laboratoriais, o sexo, a idade do primeiro surto e tempo de evolução

<i>Parâmetro</i>	<i>IgE elevado</i>	<i>PCR elevado</i>	<i>ANA+</i>	<i>Antitiroideos+</i>
<i>Sexo Masculino</i>	10 (12,5%)*	6 (7,5%)*	15 (18,8%)*	3 (3,6%)*
<i>Sexo Feminino</i>	22 (27,5%)*	13 (16,3%)*	30 (37,5%)*	6 (7,5%)*
<i>Idade Primeiro Surto com alteração laboratorial[#]</i>	37,4*	42,2*	40,1*	41,1*
<i>Idade Primeiro Surto sem alteração laboratorial[#]</i>	43,6*	42,2*	43*	41,5*
<i>Tempo de evolução com alteração laboratorial[#]</i>	7,2*	7,7*	7,8*	9,6*
<i>Tempo de evolução sem alteração laboratorial[#]</i>	7,1*	6*	6,7*	7,4*

*# média em anos; * não estatisticamente significativo*

Terapêutica

Todos os doentes realizaram anti-H₁, associados pontualmente a corticosteróides sistémicos, ou terapêutica imunossupressora. Os corticosteroides foram utilizados em ciclos muito curtos ou apenas em toma única em situações de marcado angioedema ou surto intenso de urticária com interferência muito significativa com as actividades diárias. À data da última consulta, à

excepção dos doentes que obtiveram cura, 74 doentes (92,5%) realizavam anti-H₁, 29 doentes (36,3%) realizaram corticosteróides sistémicos e 2 doentes (2,5%) estavam sob terapêutica imunossupressora. Os imunossupressores utilizados foram a ciclosporina, o metotrexato e uma paciente foi proposta para iniciar omalizumab (Tabela 13)

Tabela 13-Terapêutica realizada

<i>Parâmetro</i>	<i>Número (%) (n=80)</i>
Anti-H₁	74 (92,5%)
Corticosteróides	29 (36,3%)
Imunossupressores	2 (2,5%)

5.DISSCUSSÃO

No estudo predominaram pacientes do sexo feminino (63.8%), com idade à data do estudo e início da urticária ligeiramente superior ao sexo masculino. Observou-se igualmente no sexo feminino, um maior tempo de evolução da doença e uma percentagem de cura significativamente inferior ($p=0,013$). Estes dados vão ao encontro do descrito em múltiplos estudos.^{1,3,4,13} Um estudo epidemiológico realizado em Berlin, publicado em 2010 por Zuberbier *et al*, apontou para uma percentagem de urticária crónica no sexo feminino na ordem dos 70,3% e de uma idade média dos doentes de 37,7 anos.⁴

Destacamos a longa evolução dos casos de urticária crónica no grupo estudado, com uma média temporal superior a 7 anos. Na realidade, os estudos têm vindo a mostrar que, 70% dos doentes com urticária crónica continuam a apresentar episódios de urticária ao fim de 1 ano de evolução e, destes, 14% ainda depois de 5 anos.^{14, 15} Existem mesmo casos documentados de doentes com

urticária crónica com mais de 50 anos de evolução,¹⁵ de forma semelhante a um dos casos avaliados em que a urticária evolui há 41 anos.

A presença de angioedema em 44 pacientes (55%) é semelhante ao descrito em outros estudos, com valores entre 33-67% dos casos. O angioedema, descrito como a única forma de apresentação da urticária crónica em 1-13%^{4,15}, não foi observado de forma isolada no presente grupo de pacientes.

O dermatografismo que surge, em 1 a 5 minutos, após um estímulo que exerce uma pressão leve sobre a pele e tem uma duração média de 10 a 15 minutos³ foi observado em 20% dos pacientes do estudo, 75% dos quais do sexo feminino. Um estudo realizado em Espanha, citado por Celso Pereira, mostrou que em 238 crianças, 24% tinham dermatografismo, que era sintomático em 40%.³

Com base na classificação da urticária consideramos 66 casos (82,5%), a maioria, de urticária crónica espontânea. Do universo destes doentes, a maioria era do sexo feminino, 41 casos (62,1%), com uma idade média de 48,68 anos, e com uma idade média no primeiro surto de 42,3 anos. No que respeita à prevalência dos diferentes tipos de urticária, a urticária crónica espontânea é apenas ultrapassada pela urticária aguda, estando descrita uma prevalência na população em geral de urticária crónica espontânea de 0.5-1%. Entre os doentes com urticária crónica, a forma espontânea representa 66 a 93%,^{9,15} o que vai ao encontro do que observamos. Um estudo publicado por Maurer *et al* em 2010, mostra que este tipo de urticária é, tal como observado no nosso estudo, mais frequente em doentes entre os 20 e os 40 anos e no sexo feminino.¹⁵

No capítulo das urticárias físicas, a urticária de pressão ocorreu em 9 casos (11,3%), maioritariamente no sexo feminino com 5 casos (55,5%), em pacientes com uma média de idade no primeiro surto mais elevada ($43,6 \pm 19,9$ anos). Esta representa cerca de 2 a 35% de todas as urticárias crónicas^{3,16} salientando-se o facto de ser sistematicamente sub-diagnosticada. Ao

contrário do observado no nosso grupo, noutros estudos, a urticária de pressão afecta essencialmente indivíduos do sexo masculino² com idade média de 30 anos.^{2,3,16,17}

Identificaram-se 4 casos (5%) de urticária ao frio, todos em pacientes do sexo feminino sendo a idade ao primeiro surto (em média aos $36,8 \pm 26,4$ anos), inferior ao grupo geral. Múltiplos estudos vêm corroborar o observado, mostrando uma prevalência de urticária ao frio na ordem dos 5% entre os diferentes tipos de urticária crónica e uma prevalência superior nas mulheres, com surgimento em adultos jovens.^{2,3,18}

No presente estudo identificaram-se ainda 5 casos (6,3%) de urticária colinérgica, 3 dos quais do sexo feminino (60%), com uma média de idades do primeiro surto de 34 ± 12 anos, a mais baixa observada. A prevalência em múltiplos estudos é de cerca de 10%, afectando adultos jovens com idade compreendidas entre os 16 e os 35 anos.^{2,19,20}

Não se observaram casos de urticária solar, uma patologia rara¹⁸ ou de dermatografismo isolado, cujas lesões são bastante fugazes e/ou assintomáticas, o que pode explicar o seu seguimento usual fora de uma consulta especializada de urticária.

No que se refere aos diferentes factores desencadeantes de urticária crónica, estes são múltiplos e relacionaram-se de forma diferente, com os diferentes tipos de urticária. A urticária crónica espontânea, não susceptível de ser desencadeada por nenhum teste de provocação e que tem predominantemente lesões sem desencadeante identificável, apresentou como factores agravantes ou desencadeantes de alguns surtos, a pressão, o calor, o stress, os AINES, a sudção, o frio e os IECAS. Na urticária crónica espontânea, estão descritos possíveis associações com infecções bacterianas, virais, parasitárias ou fúngicas persistentes, como por exemplo por *H. pylori*, estreptococos, estafilococos, *Yersinia*, *Giardia*, *Mycoplasma* ou vírus da hepatite, ou com um quadro de malignidade¹, situações não observadas neste estudo. Múltiplos fármacos têm sido apontados como possíveis indutores deste tipo de urticária, em especial as

penicilinas e os AINES², o último destes fármacos também observado no presente estudo. Maurer *et al.*, em 2010, faz referência a uma possível associação entre urticária crónica espontânea e stress, sendo este um factor precipitante das crises de urticária, no entanto deixa em aberto o facto de não se conseguir saber se será o stress a causa da urticária ou o inverso.¹⁵

Na urticária de pressão, em todos os casos a pressão surgiu como factor desencadeante, apresentando-se também em alguns casos associada os AINES, ao frio e ao stress. Sendo a pressão definida como força por unidade de área, esta é referida com a causa major de urticária de pressão, estando muitas vezes associada ao transporte de objectos muito pesados, apoiados no corpo, e ao uso de vestuário apertado.^{1,9,15} Contudo, o limiar pode variar entre os pacientes e, em cada paciente, o limiar pode variar em diferentes alturas, sendo habitual o seu aumento com a melhoria do quadro.

No que respeita à urticária ao frio, para além do frio como factor desencadeante, confirmado pelo teste do cubo de gelo como em todos os 4 casos do estudo, também foram referidos episódios na presença de estímulos como a pressão ou os AINES. Neste tipo de urticária, o frio enquanto factor desencadeante pode estar associado ao contacto com gelo, líquidos ou até mesmo objectos frios, bem como à presença de um ambiente frio, especialmente com vento.¹ Este tipo pode também ocorrer associado a infecções, neoplasias ou doença autoimune, tendo-se observado em alguns casos a resposta a terapêutica antibiótica.²

Finalmente a urticária colinérgica, apresenta-se maioritariamente associada ao stress, e em casos pontuais ao calor, sudação, pressão, alimentos e ao frio. Num estudo de 2007, Zuberbier e Maurer referem como causas o calor passivo (69%), como o banho quente, sudação (56%), exercício físico (47%) e stress (20%), entre outras mais raras.²

Em 7 pacientes (8,8%) com urticária em familiares de 1º ou 2º grau, o tempo de evolução foi significativamente ($p=0,012$) mais longo (17,5 anos) em relação à restante população. Eram

casos de urticária crónica espontânea, e num dos casos, de urticária de pressão. Estes dados vão ao encontro a um estudo italiano realizado por Riccardo Asero que, em 1.308 pacientes com urticária crónica espontânea, identificou história familiar de urticária em 4% pacientes, número que ultrapassou em cerca de oito vezes o esperado para a população em geral. Este facto sugere a existência de uma base genética para a doença e reforça a associação relatada entre urticária crónica espontânea e a presença do antígeno leucocitário humano HLA-DR4.71.²⁷

A patologia psiquiátrica, manifestada por ansiedade e/ou depressão, estava presente em 26,3% dos pacientes, a maioria do sexo feminino e com urticária com um tempo de evolução significativamente superior (10,2 anos; $p=0,041$). Vários estudos têm mostrado uma elevada prevalência de patologia psiquiátrica nos doentes com urticária crónica.^{22,23} Staubach *et al*, em estudo realizado em Mainz com um universo de 100 doentes, detectou patologia psiquiátrica em 48 pacientes (48%), mais frequentemente ansiedade (30%) seguida da depressão (17%), não se observando no entanto, uma diferença de prevalência entre os sexos.²²

A presença de atopia foi identificada em 23,8% dos pacientes, a maioria com asma alérgica (13,8%) e com urticária de início mais precoce (idade média do primeiro surto 35,2 anos, significativamente ($p= 0.044$) inferior à população sem patologia atópica) ainda que sem tempo de evolução da doença superior. Um estudo realizado em Itália, em 2006, mostrou uma prevalência de hiper-reatividade brônquica em 85% dos pacientes com urticária crónica, longe dos 5 a 20% da população em geral, no entanto este estudo não afirma a associação entre urticária e asma.²¹

A IgE encontrava-se elevada em 40% dos pacientes, associada a um surgimento mais precoce de urticária (37,4 anos), dados de acordo com um estudo realizado em Espanha com 50 doentes com urticária crónica e que identificou um elevação das IgE em 60% dos doentes ou outro publicado por Altrichter, em 2011, em que 50% dos pacientes com urticária crónica têm valores de IgE sérica superiores a 100 IU/ml comparativamente a 13% dos controlos.^{30,31}

A patologia autoimune concomitante foi identificada em 5 pacientes (6,3%), em 4 mulheres colite ulcerosa e vitiligo e num homem LES, e em 48 pacientes (60%) foram detectados autoanticorpos, ANA e/ou antitiroideus positivos. Num estudo realizado com 12,778 pacientes, em 2012, Confino-Cohen *et al* mostraram uma forte associação entre as doenças autoimunes e a urticária crónica, afirmando que um mecanismo patogénico comum possa estar subjacente a ambas as patologias, facto este implícito pela alta prevalência de autoanticorpos e processo inflamatório na urticária crónica.²⁴ Estudos anteriores indicam que 25-45% das urticárias crónicas têm etiologia autoimune, identificando-se autoanticorpos contra os receptores para a IgE dos mastócitos²⁵. O teste cutâneo do soro autólogo (ASST) e teste cutâneo plasma autólogo (APST) são testes simples efectuados para o diagnóstico de urticária crónica autoimune, no entanto a sua especificidade é questionável.²⁵

A presença de ANA positivos (sem anticorpos anti-ds-DNA) em 46 doentes (56,7%), foi superior a um estudo de 2011 em que Magen *et al* encontraram anticorpos antinucleares em 6,3% a 19,6% dos pacientes com urticária crónica num valor superior ao da população em geral.²⁸

Em 12,3% dos pacientes observaram-se antitiroideus positivos, associados a um tempo de doença médio mais longo (9,6 anos). Um estudo de Alpay com 50 pacientes com urticária crónica espontânea, detectou anticorpos anti-tireoglobulina ou anti-tireoperoxidase positivos, respectivamente em 26% e 10% dos pacientes, não existindo uma relação estatisticamente significativa com a duração da doença, duração dos episódios agudos e intervalo entre estes, bem como a associação a angioedema.²⁵ Outro estudo, caso controlo, realizado por Nuzzo *et al*, em Itália, em que se dosearam TSH, T4 e T3 livres, anti-tireoglobulina (anti-TG) e anti-tireoperoxidase, mostrou uma diferença de 22% e 6% entre os doentes com urticária crónica e os controlos respectivamente.²⁹

Elevações discretas da PCR ($>0,5\text{mg/dl}$) foram observadas em 23,4% dos pacientes, o que está de acordo com múltiplos outros estudos que descrevem valores de PCR que oscilam entre os 2,49 e os 9,2mg/dl.^{28,32,33} Um estudo, publicado por Magen *et al*, mostrou valores de PCR mais elevados (8.62 ± 3.91) nos casos de urticária crônica resistente à terapêutica, comparativamente aos restantes doentes com urticária crônica (2.49 ± 1.34) e ao grupo controlo (2.76 ± 1.63) ($N < 1\text{mg/L}$).²⁸

A terapêutica realizada pelos pacientes, era maioritariamente à base de anti- H_1 . Atendendo, a que a maioria dos sintomas da urticária, são provocados pelo efeito da histamina sobre os receptores H_1 , e de acordo com as guidelines para o tratamento da urticária⁹, o primeiro passo no tratamento são os anti- H_1 . Estão recomendados principalmente os não sedativos, uma vez que os sedativos têm um efeito pronunciado sobre o sistema nervoso central como por exemplo sonolência e dificuldade de concentração e, frequentemente, também efeitos anticolinérgicos mais duradouros que os efeitos anti-pruriginosos.^{2,8}

Em ciclos muito curtos, 32,5% dos pacientes realizaram corticosteróides sistémicos, quando os anti- H_1 não mostram efectividade no alívio dos sintomas. A utilização destes fármacos está descrita como sendo uma alternativa válida quando a terapêutica de primeira linha falha, devendo o período de tratamento ser o mais curto possível, uma vez que a sua utilização a longo prazo não está indicada devido ao enorme número de efeitos secundários.^{1,9}

Como ultima abordagem terapêutica, em 2,5% dos pacientes foi utilizada terapêutica imunossupressora com ciclosporina, metotrexato e uma paciente foi proposta para iniciar omalizumab. Estes estão descritos na bibliografia como parte do arsenal terapêutico em casos de urticária resistente aos anti- H_1 , no entanto, à exceção da ciclosporina, os outros imunossupressores tem resultados mais irregulares e a sua realidade prática ainda continua a ser muito reduzida.¹⁰⁻¹² Um estudo realizado por Metz e Maurer publicado em 2012 veio reforçar a importância do omalizumab no tratamento das formas de urticária resistentes aos anti- H_1 , como

é o caso da urticária ao frio e a urticária solar, salientando a necessidade de mais estudos nesta área.¹⁰

A identificação de um número maior de pacientes, num estudo retrospectivo alargado, poderá ajudar a consolidar e caracterizar melhor os doentes que compõem a nossa população. Pese embora, este estudo ter sido realizado numa instituição de referência, e de este ter decorrido durante 8 meses, a baixa prevalência da doença na população e o facto de alguns doentes terem realizado várias consultas, limitou o número da amostra. O real conhecimento das características demográficas, etiopatogénicas e clínico-evolutivas é fundamental como ponto de partida para uma adaptação e adequação dos cuidados prestados.

6.CONCLUSÃO

A urticária crónica apresenta-se de forma indubitável com uma doença complexa. Tem uma maior expressão no sexo feminino, estando associada a um tempo de evolução da doença mais longo.

A urticária crónica espontânea é de longe a com maior prevalência, observando-se uma associação a múltiplos factores desencadeantes em todos os tipos de urticária crónica.

O padrão familiar identificado, em alguns pacientes, suscita a necessidade de estudos que permitam na área da genética, identificar possíveis mutações associadas à doença.

Observou-se uma associação, num número considerável de doentes, a patologias do foro psiquiátrico e atópico, bem como a presença de alterações laboratoriais, das quais se destacam, as IgE elevadas e ANAs positivos, que apoiam uma alteração imunológica ou autoimune subjacente.

As diferentes repostas ao tratamento são o espelho do quão difícil é, por vezes, controlar esta patologia que causa um enorme impacto na qualidade de vida. Os avanços nas técnicas da biologia molecular têm aberto novas opções terapêuticas, novos imunomoduladores têm surgido e aguardam-se novas descobertas.

O presente estudo mostra-se em consonância com o descrito na bibliografia actual, traduzindo semelhanças demográficas, etiopatogénicas e clínico-evolutivos com o reportado em diferentes países e o observado na nossa realidade.

7.AGRADECIMENTOS

À Dra. Margarida Gonçalo, o meu agradecimento pela disponibilidade, cooperação e ensinamentos prestados, sem os quais este trabalho não teria sido realizado.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau a M, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009; 64(10):1427–43.
2. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm. Venereol*. 2007;87(3):196–205.
3. Celso Pereira. *Urticária da clínica à terapêutica*. Lisboa. Merck Sharpe & Dohme. 2010
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol*. 2010;35(8):869–73.
5. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Clin. Laboratory Investig*. 2005; 1365-2133
6. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289–98.
7. Altrichter S, Peter H-J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase- a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria?. *PLoS One* 2011; 6(4):e14794
8. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One*. 2011;6(9):e23931.
9. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life--in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2013;27(1):43–50.
10. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2012;12(4):406–11.
11. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, Wong D a, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;128(3):567–73.e1.
12. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life--in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2013;27(1):43–50.

13. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2004;14(3):214–20
14. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Original article Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration : a prospective study of 139 patients. 2004; 869–73.
15. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau a, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317–30.
16. Magerl M, Altrichter S, Boodstein S, Güzelbey O, Keßler B, Krause K, et al. Urticaria – Classification and Strategies for Diagnosis and Treatment. *CME Dermatol* 2008;3(1):2–18
17. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau a, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64(12):1715–21.
18. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012;12(4):281–7.
19. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau a, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64(12):1715–21.
20. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo a, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007;17 Suppl 2:41–52
21. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006 16(1):19–23
22. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High Prevalence of Mental Disorders and Emotional Distress in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. 2011;(1):557–61.
23. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, Matysiakiewicz J, Hese RT, Rogala B. Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. *Psychosom. Med.* 2008;70(6):723–8.
24. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(5):1307–13.
25. Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2011;165(6):1205–9.
27. Asero R. Chronic idiopathic urticaria: a family study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 ;89(2):195-6

28. Magen E, Mishal J, Zeldin Y. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma*. 2011; 32:460-466.
29. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity: Experience of a single center. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(4):255–8.
30. Hinojosa A, Mèndez S, Reyes L. Correlation of severity of chronic urticaria and quality of life. *Alerg Mex*. 2012;59(4):180-6.
31. Altrichter S, Peter H-J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794.
32. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J. Inflamm. (Lond). Journal of Inflammation*; 2013;10(1):22.
33. Kasperska-Zajac a, Grzanka a, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Czequier E, et al. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflamm. Res*. 2013;62(3):309–12.