

Diagnóstico da Urticária

Dr. Raul Emrich Melo



Urticária em crianças

Diagnóstico e papel da fexofenadina

Dr. Raul Emrich Melo

CRM 63.726

Doutor e pesquisador associado da disciplina de Alergia da Universidade Federal de São Paulo
Autor do livro *História e alergia* (editora Via Lettera)

Nossa pele, apesar de perfazer apenas 15% do peso corpóreo, é o maior órgão do corpo. Tem o tamanho equivalente ao de uma toalha de mesa: 2 metros quadrados. Sua pequena espessura esconde a complexidade de muitas funções simultâneas: imunidade, equilíbrio eletrolítico, tato, regulação de temperatura e, surpreendentemente, fotossíntese. Está claro que não produzimos energia como as plantas e, provavelmente, é por isso que nos movimentamos, mas muitos esquecem que a maior parte da vitamina D (transformada nos fígados e rins) é produzida em nosso organismo pela ação da luz na geração cutânea da pré-vitamina D3.

A extensa zona de contato entre o meio ambiente e nossas estruturas internas, assim como acontece com as mucosas, demanda mecanismos rápidos de ativação inflamatória, processo fundamental de nossas respostas imunológicas a patógenos e moléculas desconhecidas potencialmente lesivas à homeostase.

A histamina, a “amina do tecido”, produzida por mastócitos e basófilos, age diretamente em um dos quatro receptores conhecidos e faz parte desse mecanismo de defesa. Ela pode causar inflamação direta ou indiretamente. A permeabilidade vascular, por exemplo, facilita a chegada rápida de leucócitos ao sítio da lesão. Isso ocorre devido à capacidade da histamina de desencadear a fosforilação de moléculas de adesão intercelulares no endotélio dos vasos¹. O edema é um efeito indesejável desse processo.

Os receptores H3, localizados no sistema nervoso central, e H4, nas células hematopoiéticas, são descobertas recentes^{2,3}, mas a contração de músculos lisos no intestino após o contato da histamina (receptor H1) e a liberação de secreção ácida no estômago (receptor H2) foram demonstradas há 100 anos⁴.

Ainda na primeira metade do século XX se observou também histamina no cérebro (ação neurotransmissora)⁵, levantando a suspeita de que ela seria “a substância da vigília”⁶; afinal, os primeiros anti-histamínicos (de primeira geração, ou sedantes) produziam (e ainda produzem) um razoável efeito sonífero.

Nessa época, logo antes da Segunda Guerra Mundial, o veterinário britânico Robert Coombs passou a se dedicar à imunologia, desenvolvendo, durante o doutorado na Universidade de Cambridge, o teste de Coombs. Anos após, colecionando legados, associou-se a dr. Philip Gell para criar uma classificação de hipersensibilidade (Gell-Coombs) que permanece útil até os dias de hoje.

Nessa classificação, o tipo I – ou hipersensibilidade mediada por IgE – merece especial atenção quando o assunto é urticária em crianças, pois é o mecanismo responsável por, pelo menos, metade das ocorrências⁷ (Figura 1).

Nessa faixa etária, a maioria dos casos tem duração limitada. Ainda assim, o estímulo viral, em quadro que geralmente se segue à febre, é um fator desencadeante importante nos primeiros 2 ou 3 anos de vida e frequentemente negligenciado, já que corantes e drogas tendem a ser os principais incriminados pelo clínico em um atendimento de emergência.

Mas se o médico, em seu dia a dia, se sente frustrado por não desvendar a etiologia da maior parte dos casos de urticária, vale um consolo: também na literatura, o índice de sucesso é bastante variável: desde 20%⁸, até 80%⁹ ou 90%⁷.

Nos adultos, por outro lado, observa-se uma frequência maior de urticária crônica. Nesse caso, o período da doença, que se apresenta com sintomas na maior parte dos dias, excede as 6 semanas de duração¹⁰.

No diagnóstico diferencial da urticária, é importante analisar separadamente dois itens: prurido e hiperemia, pois nem sempre estão simultaneamente presentes em uma história clínica.

O prurido pode aparecer de forma isolada; nesse caso, frequentemente não há processo inflamatório cutâneo que justifique o sintoma. O prurido urêmico, por exemplo, comum em pacientes com doença renal crônica, ainda não tem sua fisiopatologia definida, mas provavelmente envolve um mecanismo neuropático e um desbalanço do sistema endógeno opioide¹¹.

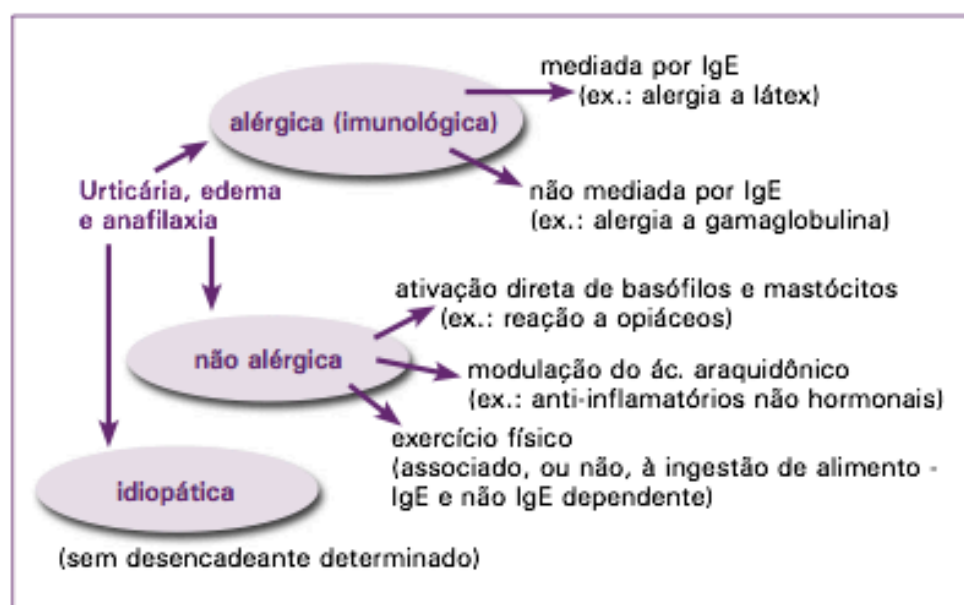


Figura 1. Mecanismos desencadeantes de urticária, edema e anafilaxia (adaptado de Melo e Sano)²⁴.

Hipertireoidismo, colestase e lesão neurológica são conhecidos causadores de coceira^{12,13}. A própria xerose pode, espontaneamente, induzir ao sintoma e deixar muitos pacientes perplexos, ao ouvirem do médico que o sintoma não tem causa alérgica e que a orientação básica seria uma intensa hidratação da pele, demasiadamente seca. Nos casos de prurido não derivado de um processo inflamatório local, a lesão hiperemiada/escarificada é, fundamentalmente, resultante do ato de coçar.

As lesões de pele que cursam com hiperemia são muito variadas na forma e apresentação. A digi-topressão ou, ainda melhor, a vitropressão excluem o diagnóstico de púrpura. Felizmente são poucas as situações em que a urticária representa uma doença sistêmica grave.

Apesar de as versões agudas serem a maioria, a urticária episódica (recorrência ao longo dos meses) e a crônica também podem ser observadas em crianças¹⁴. Dados britânicos apontam para a prevalência de 0,1% a 3% de urticária crônica¹⁰. Boa parte das ocorrências são idiopáticas, mas Brunetti et al. observaram 30% de testes de soro autólogo positivos (sinal de possível autoimunidade)¹⁵ e Levy et al. encontraram 4% de positividade na pesquisa de anticorpos antitiroídianos¹⁶. Nesse grupo de pacientes com urticária prolongada, em que a qualidade de vida é seriamente afetada¹⁷, também aumenta a possibilidade de ser detectada a doença celíaca, enfermidade que nem sempre cursa com diarreia e perda de peso¹⁸.

Quadros derivados de exposição oral a alimentos tendem a ser desvendados em uma anamnese criteriosa, mas alérgenos ocultos podem ocorrer¹⁹ e a repetição da exposição aumenta a chance de uma reação grave²⁰. Em lactentes, a alergia alimentar mais comum é observada após o contato com leite, raramente como sintoma respiratório isolado²¹.

Recentemente, um grupo de pesquisadores espanhóis publicou o resultado de 15 anos de acompanhamento em que se observou uma casuística inusitada: cinco casos de urticária a anti-histamínicos. Em quatro dos casos apresentados, a erupção cutânea apareceu 2 a 3 horas após um novo desencadeamento, sugerindo a possibilidade de reação de hipersensibilidade do tipo I²².

As causas de urticárias são as mesmas dos quadros mais graves, que evoluem com anafilaxia^{23,24} (Tabela 1).

A verdade é que não é possível prever quais pacientes terão um quadro de maior intensidade em caso de novo contato com o estímulo desencadeante. Estudo realizado no Reino Unido mostrou que a maioria dos pacientes que morreram de choque anafilático por drogas, alimentos e picadas de inseto não tinha relato prévio de sensibilização alérgica, ou, se existia, era de pequena magnitude. Inegavelmente, isso pode ser um fato gerador de ansiedade entre os pacientes e familiares²⁵.

Em relação à investigação laboratorial, o estudo prospectivo de Mortureux et al.⁷, com 57 crianças até 3 anos de idade (metade delas teve a atopia confirmada), dá uma ideia de um screening inicial bastante amplo: hemograma, transaminases, PCR, fosfatase alcalina, sorologias para Epstein-Barr, CMV e vírus de hepatites, IgE total e RAST para 36 alérgenos alimentares (inclusive proteínas isoladas do leite de vaca – alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e caseína). Quando houve suspeita de

Tabela 1. Agentes causais mais comuns de urticária/edema/anafilaxia e seus prováveis mecanismos

Agente desencadeante		Provável mecanismo envolvido
Venenos de insetos	Vespa, abelha, formiga	Mediado por IgE
Alimentos	Amendoim, castanhas, peixe, frutos do mar, leite, ovo	Mediado por IgE
Infecções virais e infestações Vasculites	Vírus, parasitas	Mediado por IgE Não mediado por IgE (superantígenos hepáticos) Depósito de imunocomplexos
Peptídeos/proteínas	Insulina, látex, imunoterapia	Mediado por IgE
	Sêmen	Mediado por IgE
	Relaxantes musculares	Mediado por IgE ou ativação de mastócitos
Corantes	Em alimentos e formulações de remédios	Não mediado por IgE
Anti-inflamatórios	Anti-inflamatórios não hormonais (AINHs)	Interferência na produção de produtos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos)
Antibióticos	Penicilinas	Mediado por IgE
	Sulfas	Mediado ou não por IgE
	Vancomicina	Ativação de mastócitos
	Quinolonas	Desconhecido
Outros tratamentos/procedimentos	Anticorpo monoclonal	Mediado por IgE
	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)	Interferência na produção de bradicinina
	Imunoglobulina	Ativação de complemento
	Díalise	Ativação de complemento
Agentes diagnósticos	Contrastes radiológicos	Ativação de complemento mediado por IgE ou ativação de mastócitos
	Fluoresceína	Desconhecido
Doenças malignas e autoimunidade	Leucemia, linfoma, carcinoma	Mediado ou não por IgE Autoanticorpos (IgG) para IgE ou receptores de IgE
Exercício físico	Exercício não relacionado a alimento	Desconhecido
	Exercício relacionado a alimento	Desconhecido, mediado por IgE
Idiopático	Idiopático	Desconhecido

Adaptado de Bernd et al.²³ – Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

reação a antibióticos, também o RAST para penicilina foi solicitado pelos autores do estudo. Entre os exames microbiológicos, analisou-se a secreção respiratória, além de fezes e urina – para agentes bacterianos e virais.

O estudo dividiu os casos em identificados (44%) e naqueles considerados suspeitos (47%). Juntos, os dois grupos incriminaram 39 ocorrências como de etiologia viral (68%), a maior parte associada ao uso de alguma droga. Adenovírus, enterovírus, sincicial respiratório e Epstein-Barr foram os vírus mais comuns. A infecção parece aumentar a sensibilidade dos mastócitos para a liberação de seus mediadores, predispondo à ação da droga, particularmente os AINHs²⁶. Nesse sentido, é animador constatar que a cultura do uso de AINH como placebo, em pediatria, tem sido abandonada em nosso meio.

O resultado desse estudo francês, realizado na cidade de Bordeaux, teve o viés de arrolar apenas pacientes internados. Talvez por isso, a frequência de lesões com padrão hemorrágico tenha sido maior (metade dos pacientes), compatível com quadros de maior gravidade, principalmente de origem infecciosa. Por outro lado, a associação de angioedema (60%) reflete o encontrado em outros estudos^{17,27}.

Vale ressaltar que o uso de um anti-histamínico eficiente pode ajudar na condução do caso, já que nem sempre teremos acesso a toda investigação laboratorial referida. A prova terapêutica com melhora rápida, sem retorno dos sintomas após a suspensão da droga, provavelmente excluirá causas mais graves subjacentes e não demandará uma biópsia da lesão²⁸. Aliás, dependendo da escola acadêmica, está incluída no diagnóstico da urticária crônica idiopática a falta de resposta ao anti-histamínico de segunda geração²⁹.

Não há dúvida sobre a eficácia de medicações como a hidroxizina e a dexclorfeniramina, mas, entre os anti-histamínicos recomendados nessa primeira abordagem, as novas diretrizes para o tratamento da urticária sepultaram de vez o uso do anti-histamínico de primeira geração, devido aos frequentes efeitos colaterais observados em crianças (alteração cognitiva, ganho de peso – por vezes irreversível – ou necessidade de várias doses diárias)²⁶.

Outro paradigma é a troca de anti-histamínico, ou introdução de corticosteroide, sem que a dose dos anti-histamínicos não sedantes tenha sido aumentada, pelo menos até quatro vezes mais²⁶. A fexofenadina, por exemplo, demonstrou segurança em crianças a partir de 6 meses, mesmo após ser quadruplicada a dose inicial de 15 mg (2,5 ml)^{30,31}. Outros estudos, também na faixa etária pediátrica, confirmaram a ocorrência de efeitos adversos na mesma frequência que o placebo^{32,33}.

Podemos nos achar mestres no diagnóstico de uma urticária, mas, segundo Goethe, “só sabemos quão pouco sabemos”. Por outro lado, talvez tenhamos que rever nossos hábitos de receituário se quisermos proporcionar o que há de melhor no arsenal terapêutico atual aos nossos pacientes. Afinal, eles estão cada vez mais bem informados e exigentes. Novos tempos!

Referências bibliográficas

1. Andriopoulou P, Navarro P, Zanetti A, Lampugnani MG, Dejana E. Histamine induces tyrosine phosphorylation of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(10):2286-97.
2. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev.* 1997;49(3):253-78.
3. Nguyen T, Shapir DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol.* 2001;59(3):427-33.
4. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of imidazoethylamine. *J Physiol.* 1910;318-44.
5. Kwiatkowski H. Histamine in nervous tissue. *J Physiol.* 1943;102:32-41.
6. Monnier M, Fallert M, Battacharya IC. The waking action of histamine. *Experientia.* 1967;23:21-2.
7. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood - A prospective study. *Arch Dermatol.* 1998;134:319-23.
8. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy.* 1992;69:61-5.
9. Ghosh S, Kanwar AJ, Kaur S. Urticaria in children. *Pediatr Dermatol.* 1993;10:107-10.
10. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 2002;346:175-9.
11. Aucella F, Gesuete A. Uremic pruritus: an unresolved challenge. *G Ital Nefrol.* 2009;26(5):585-99.
12. Lovell P, Vender RB. Management and treatment of pruritus. *Skin Therapy Lett.* 2007;12(1):1-6.
13. Wallengren J. Self-healing photo-neuropathy and cervical spinal arthrosis in four sisters with brachioradial pruritus. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2009;4:21.
14. Lara-Corrales I, Balma-Mena A, Pope E. Chronic urticaria in children. *Clin Pediatr.* 2009;48(4):351-5.
15. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:922-7.
16. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003;88:517-9.
17. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* 1997;136:197-201.
18. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:428-32.
19. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:846-9.
20. da Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy.* 2008;63(8):1071-6.
21. Kulig M, Bergmann R, Klettke U. Natural course of sensitizations to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(6):1173-9.
22. Rodríguez del Río P, González-Gutiérrez ML, Sánchez-López J, Nuñez-Acevedo B, Bartolomé Álvarez JM, Martínez-Cócerca C. Urticaria caused by antihistamines: report of 5 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(4):317-20.
23. Bernd LAG, Solé D, Pastorino AC, Prado EA, Castro FFM, Rizzo MCV, et al. Anafilaxia: guia prática para o manejo. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29(6):283-91.
24. Melo RE, Sano F. Choque anafilático em crianças. In: *Pediatria – Diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Manole (no prelo).
25. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(4):285-90.
26. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):196-205.
27. Guillet MH, Guillet G. L'urticaire alimentaire de l'enfant: revue de 51 observations. *Allergy Immunol (Paris).* 1993;25:333-8.
28. Criado RF, Criado PR, Martins JE, Valente NY, Michalany NS, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(2):92-6.
29. Augéy F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(1):21-5.
30. Hampel FC, Kittner B, van Bavel JH. Safety and tolerability of fexofenadine hydrochloride, 15 and 30 mg, twice daily in children aged 6 months to 2 years with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(6):549-54.
31. Mansfield LE. Fexofenadine in pediatrics: oral tablet and suspension formulations. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(2):329-37.
32. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis – A pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):253-60.
33. Milgrom H, Kittner B, Lanier R, Hampel FC. Safety and tolerability of fexofenadine for the treatment of allergic rhinitis in children 2 to 5 years old. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(4):358-63.



O conteúdo deste material é de total responsabilidade dos autores e os direitos autorais foram cedidos à Leitura Médica Ltda. e à Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. para sua impressão e distribuição.
Projeto editorial e gráfico: Leitura Médica Ltda. • Contato comercial: (11) 3151-2144 • Distribuição de livros: (11) 3255-2851
Rua Bela Cintra, 237 – Consolação – São Paulo, SP – CEP 01415-000