

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

***DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE E
URTICÁRIA CRÔNICA IDIOPÁTICA:
UM ESTUDO CASO-CONTROLE***

Taciana Carla Maia Feibelman

**Uberlândia
2007**

TACIANA CARLA MAIA FEIBELMANN

***URTICÁRIA CRÔNICA IDIOPÁTICA E
DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE:
UM ESTUDO CASO-CONTROLE***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge
Co-orientadora: Profa. Dra. Sônia Antunes de Oliveira Mantese

Uberlândia
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F297d Feibermann, Taciana Carla Maia, 1976-
Doença Auto-Imune de Tireóide e Urticária Crônica
Idiopática : um estudo caso-controle / Taciana Carla Maia
Feibermann. - 2006.

87 f. : il.

Orientador: Paulo Tannús Jorge.
Co-orientadora: Sônia Antunes de Oliveira Mantese.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Uberlândia, Pro-grama de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Doenças auto-imune - Teses. 2. Tireóide - Doenças - Teses. 3. Urticária - Teses. I. Jorge, Paulo Tannús. II. Mantese, Sônia Antunes de Oliveira. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU:

616-056

TACIANA CARLA MAIA FEIBELMANN

***URTICÁRIA CRÔNICA IDIOPÁTICA E
DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE:
UM ESTUDO CASO-CONTROLE***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Banca Examinadora

Uberlândia, 08 de fevereiro de 2007

Ao meu pai Antônio e minha mãe Maria de Lourdes, exemplos de trabalho, dedicação e perseverança.

Ao meu amado irmão Juliano, um batalhador incansável, exemplo a ser seguido.

Ao meu marido Michael, companheiro e cúmplice em todas as conquistas.

À minha querida filha Isabella, razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Antônio e Maria de Lourdes pelo apoio incondicional em todas as fases de minha vida e especialmente no decorrer deste trabalho.

Ao meu marido Michael pelo companheirismo, estabilidade e estímulo ao meu crescimento profissional.

À Dra. Maria de Fátima Borges por ter ativamente contribuído para o início deste meu projeto de vida, essencial para a almejada futura carreira acadêmica.

Ao meu orientador Dr. Paulo Tannús Jorge por ter acreditado em meu potencial e, com paciência e didática incomparável, ter participado de cada fase deste projeto contribuindo para que fosse realizado o melhor possível.

À minha co-orientadora Dra. Sônia Antunes de Oliveira Mantese por ter aberto as portas do Departamento de Dermatologia para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Miguel Tanús Jorge e Lindioneza Adriano Ribeiro pela grande dedicação ao crescimento desta pós-graduação.

À grande amiga Fabrícia Torres Gonçalves por todas as contribuições realizadas desde o auxílio na coleta de dados, na formatação do texto e tabelas, críticas construtivas até o apoio moral nos meus momentos de maior aflição.

À “amiga-irmã” Juliana Delfino que, mesmo distante, esteve presente todo este tempo me trazendo conforto com seu apoio e conselhos.

Aos meus amigos do mestrado pela agradável convivência e especialmente ao Diego pela sua gentileza e companheirismo.

À enfermeira Adelaide e sua equipe por terem auxiliado na coleta sanguínea durante o período de greve.

A toda equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFU por sempre gentilmente receber os materiais colhidos no ambulatório e realizar as dosagens dos exames solicitados o mais prontamente possível, mesmo no período de greve.

Aos residentes da Dermatologia Adriano e Alessandra e, especialmente, à aluna Mariana pelo auxílio na coleta de dados.

Aos dermatologistas Dr. José Joaquim, Dr. Bernardo e Dra. Lílian por auxiliar no diagnóstico de urticária crônica e encaminhar os pacientes para a coleta de dados.

À Dra. Sandra por ter gentilmente permitido a coleta de dados dos pacientes do ambulatório de Endocrinologia.

A Deus por estar sempre presente em toda a minha vida, guiar meus passos e colocar pessoas tão importantes em meu caminho.

No Laughing Matter

I itch, I itch, the whole day through
I also itch at night,
I try so hard to stop myself
I'm looking such a sight.
To itch is not so nice you know,
It really is deplorable
But to scratch is really something
That is often quite enjoyable.
I itch, I scratch, I cry with pain,
And then I do it all again.
If I could pause, if I could cease,
Just to have a moment's peace.
Ah, now here comes the doctor
To try and find causation,
He says it's just pruritus
And not my constipation.
Submit to tests of this and that
Meanwhile itching more
Antihistamine prescription
What are these tablets for?
But now the itch is lessening
I hope the trend is true
Please let my normal life return
So that I may be like you.
It's all just a memory now
It all cleared up you know...
But what about my ugly warts
And the rash on my big toe?

Verbov, J.¹

RESUMO

Vários estudos encontraram maior prevalência de Doença Auto-imune de Tireóide (DAT) em pacientes com Urticária Crônica (UC). Esta relação pode ocorrer devido a um possível mecanismo patogênico auto-imune que pode estar presente em até metade dos casos de Urticária Crônica Idiopática (UCI). No entanto, a frequência de DAT variou de 1,14% a 28,6%. O objetivo deste estudo foi determinar se ocorre associação entre DAT e UCI em uma população atendida em um mesmo centro de saúde. Comparou-se a frequência de anticorpos antitireoidianos e disfunção tireoidiana entre 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 controles (grupo 2). Com a finalidade de reforçar o resultado encontrado, estudou-se a prevalência de UCI em 60 pacientes com DAT (grupo 3) comparados com 29 pacientes portadores de doença não auto-imune de tireóide (DNAT) (grupo 4). Não se encontrou diferença estatística quanto à presença de anticorpos antitireoidianos ou disfunção tireoidiana entre os grupos 1 e 2. O mesmo ocorreu quanto à presença de UCI entre os grupos 3 e 4. Neste estudo não foi possível demonstrar uma relação entre DAT e UCI ao contrário da maioria dos outros trabalhos relacionados a esse tema. Isto sugere que a associação entre as duas doenças nem sempre ocorre, o que pode parcialmente ser explicado por diferenças nas populações estudadas.

Descritores: auto-imunidade, glândula tireóide, urticária, auto-anticorpos.

ABSTRACT

Several studies found a higher prevalence of Autoimmune Thyroid Disease (AITD) in patients with Chronic Urticaria (CU). This relationship may be due to the possible autoimmune etiology in up to half of the cases of Chronic Idiopathic Urticaria (CIU). However the frequency of AITD ranged from 1.14% to 28.6%. The study began by determining whether there is an association between AITD and CU, in a population seen at the same clinic. We compare the frequency of anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in 49 patients with CIU (group 1) and 112 controls (Group 2). In order to support the result found, we studied the prevalence of CIU in 60 patients with AITD (group 3), compared with 29 patients who had non-immune thyroid disease (NAITD) (group 4). We did not find a statistical difference for the presence of anti-thyroid antibodies or thyroid dysfunction between groups 1 and 2. The same occurred for the presence of CIU among groups 3 and 4. In our study it was not possible to demonstrate a relationship between AITD and CIU, which means that different populations may present a higher or lower degree of association between these illnesses.

Key words: autoimmunity, thyroid gland, urticaria, autoantibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Prevalência de anticorpos antitireoidianos com valor sérico maior do que 100 mUI/mL em 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2).....51

Gráfico 2 - Comparação entre a prevalência de UCI em 60 pacientes com Doença Auto-Imune de Tireóide (Grupo 3) e 29 pacientes com Doença não auto-imune de tireóide (Grupo 4).....56

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características, quanto ao sexo e idade, de 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2), pareados de acordo com o sexo e idade avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....50
- Tabela 2** - Prevalência de anticorpos antitireoidianos em 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2) pareados de acordo com o sexo e idade, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....51
- Tabela 3** - Prevalência de disfunção tireoidiana em 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2) pareados de acordo com sexo e idade, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....52
- Tabela 4** - Características e exames laboratoriais dos 9 pacientes portadores de UCI com presença de anticorpos antitireoidianos ou disfunção tireoidiana, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....53
- Tabela 5** - Comparação quanto à idade, tempo de evolução da urticária, valor de IgE total, presença de angioedema, HF e HP de doença auto-imune entre 9 pacientes portadores de UCI com doença tireoidiana e 40 pacientes portadores de UCI sem doença tireoidiana, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....54
- Tabela 6** - Características, quanto ao sexo e idade, de 60 pacientes portadores de DAT (grupo 3 e 29 pacientes portadores de DNAT (grupo 4) avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....55
- Tabela 7** - Comparação entre a prevalência de UCI em 60 pacientes com DAT (Grupo 3) e 29 pacientes com DNAT (Grupo 4) avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.....55

LISTA DE ABREVIATURAS

- Anti -FcεRI** - anti-receptor de alta afinidade para Imunoglobulina E
- Anti-HVC**- anticorpo contra o vírus da hepatite C
- Anti-Tg** - antitireoglobulina
- Anti-TPO** - antitireoperoxidase
- CTLA-4** - *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*
- DAT** - Doença Auto-imune de Tireóide
- DG** - Doença de Graves
- EAS** - exame simples de urina
- ELISA** - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- FAN** - fator antinúcleo
- FcεRI** - receptor de alta afinidade para Imunoglobulina
- HBSAg** - antígeno de superfície do vírus da hepatite B
- HC-FMUFU** - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia
- HIV** - *Human Immunodeficiency Virus*
- HLA** - *human leucocitário antigen*
- HUNT** - *The Health Study of Nord-Trøndelag*
- IgE** - imunoglobulina E
- IgG** - imunoglobulina G
- IFN γ** - interferon gama
- IL** - interleucina
- MHC** - *Major Histocompatibility Complex*
- NHANES III** - National Health and Nutrition Examination Survey
- PCT** - proteínas de choque térmico
- RCT** - receptor da célula T
- TCA** - Tireoidite Crônica Auto-imune
- T4 L** - T4 livre
- TGO** - transaminase glutâmico oxalacética
- TGP** - transaminase glutâmico pirúvica
- TH** - Tireoidite de Hashimoto
- TNF α** - fator de necrose tumoral alfa
- TRAb** - *thyroid receptor antibody*

TRAIL - *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*

TSA - teste do soro autólogo

TSH - hormônio tireoestimulante

TSHR - receptor do hormônio tireoestimulante

UC - Urticária Crônica

UCA - Urticária Crônica Auto-imune

UCI - Urticária Crônica Idiopática

VHS - velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	15
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 – URTICÁRIA	20
2.1.1 Classificação.....	20
2.1.2 Epidemiologia.....	21
2.1.3 Etiologia.....	22
2.1.4 Genética.....	24
2.1.5 Patogênese.....	25
2.1.6 Relação com auto-imunidade.....	27
2.2 – DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE.....	29
2.2.1 Classificação.....	29
2.2.2 Epidemiologia.....	30
2.2.3 Fatores ambientais associados ao desencadeamento da doença.....	32
2.2.4 Genética.....	35
2.2.5 Patogênese.....	37
3 – OBJETIVO	41
4 – PACIENTES E MÉTODOS	43
5 – RESULTADOS	49
5.1 – Resultados Referentes ao Grupo 1 (portadores de UCI) e Grupo 2 (Controles)..	50
5.2 – Resultados Referentes ao Grupo 3 (portadores de DAT) e Grupo 4 (portadores de DNAT).....	54
6 – DISCUSSÃO	57
7 – CONCLUSÃO	66
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	68

REFERÊNCIAS.....70

ANEXOS.....80

1. INTRODUÇÃO

A Urticária é uma doença caracterizada por lesões eruptivas na pele, denominadas urticas. Cada lesão é constituída por um edema central, de tamanho variável e, quase sempre, é circundada por um eritema; causa prurido ou, algumas vezes, sensação de queimação com natureza evanescente, podendo ocorrer melhora completa em uma a vinte e quatro horas.² Angioedema pode acompanhar a urticária em até 50% das vezes sendo caracterizado por início repentino de edema acentuado da derme profunda e subcutâneo.³ Este tipo de lesão freqüentemente envolve membranas mucosas, podendo apresentar como sintoma principal dor ao invés de prurido e tem resolução mais lenta do que as urticas, podendo levar até setenta e duas horas para o desaparecimento total.²

Quando os episódios de surgimento da urticária ocorrem quase diariamente por mais de seis semanas, a doença é denominada Urticária Crônica (UC).⁴ Até 20% da população geral já apresentou pelo menos um episódio de urticária em um período da vida e 0,1% a 3% tem UC.^{5, 6} Essa exerce grande influência na qualidade de vida dos pacientes, comparável ao que ocorre em portadores de doença arterial coronariana tripla.^{7, 8} Além disso, em raros casos, há o risco de mortalidade devido à obstrução de vias aéreas superiores provocada por angioedema.³

A causa da UC é encontrada em apenas 5% a 30% dos casos.⁹ Quando um fator etiológico evidente não consegue ser identificado e são excluídos casos de urticária vasculite e urticária física, a UC é denominada idiopática.⁶ O tratamento é apenas sintomático e baseia-se principalmente no uso de antihistamínicos.¹⁰ No entanto, uma grande parte dos pacientes com Urticária Crônica Idiopática (UCI) apresenta apenas melhora parcial ou não obtêm qualquer resolução dos sintomas.^{6, 10}

Assim, esforços para a compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese da UCI são importantes e estão sendo realizados para prover perspectivas de cura ou, pelo menos, tratamentos mais eficazes. Como resultado desses esforços, vários autores

encontraram maior prevalência de Doença Auto-imune de Tireóide (DAT) em pacientes com UC.^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19} Esses achados levantam a possibilidade de uma relação entre estas doenças. No entanto, a frequência de DAT em pacientes com UC variou, nos diversos estudos, de 1,14% a 36%.^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21} Outros autores, procurando reforçar a associação encontrada em muitos trabalhos, investigaram a frequência de UCI em pacientes com DAT, obtendo, também, resultados discrepantes.^{17, 22}

A DAT é representada principalmente pela Doença de Graves (DG), Tireoidite de Hashimoto (TH) e Mixedema Idiopático ou Tireoidite Atrófica, que acredita-se ser o estágio final da TH.²¹ Em todas essas formas de apresentação da doença ocorre a produção de anticorpos contra componentes encontrados no tecido tireoidiano.²³

Várias doenças auto-imunes órgão-específicas podem estar associadas à DAT como Vitiligo, Doença Celíaca, Diabetes Mellitus tipo 1 e Doença de Addison.^{24, 25, 26, 27} Essa associação pode ocorrer isoladamente ou como parte das Síndromes poliglandulares auto-imunes.²⁸ Além disto, em uma revisão, Weetman relatou vários trabalhos que demonstram uma relação entre DAT e doenças auto-imunes sistêmicas.²⁹

Na UCI verificou-se que até 50% dos pacientes podem ter uma origem auto-imune identificada pela presença em seu soro de auto-anticorpos anti-receptor de alta afinidade para IgE (anti-FcεRI) ou, menos comumente, anti-Imunoglobulina E (anti-IgE) capazes de liberar histamina de basófilos e mastócitos.³⁰ Este achado, juntamente com a conhecida e acima relatada possibilidade de se encontrar associação de DAT com outras doenças auto-imunes, sugere que DAT e UCI podem estar relacionadas, em alguns casos, por dividir um mesmo mecanismo no desencadeamento da doença nos órgãos alvo em questão, a auto-imunidade.

A importância desta relação é reforçada por alguns autores que, baseados no relato de maior frequência de DAT em pacientes com UCI, sugeriram que possa ocorrer uma relação de causa e efeito entre essas doenças, demonstrando melhora e até remissão total da urticária em

pacientes portadores de DAT após tratamento com levotiroxina.^{31, 32} Este resultado foi encontrado inclusive naqueles que não tinham disfunção tireoidiana, mas que apresentavam, em seu soro, elevados títulos de anticorpos antitireoidianos. No entanto, estes trabalhos merecem crítica por não serem ensaios clínicos duplo cegos com controle. Visto que a urticária é uma doença com alta taxa de remissão espontânea e que observador e pacientes podem ter sido sugestionados a encontrar melhora do quadro clínico por ser uma doença que traz grande ansiedade por parte de ambos, a possibilidade de viés é muito grande.

Assim, apesar de muitos trabalhos na literatura terem encontrado uma associação entre DAT e UC, ocorreu uma grande variabilidade entre as frequências encontradas, seja por diferenças relacionadas à população em estudo e motivos específicos que serão discutidos oportunamente ou por dificuldades metodológicas, encontrados em alguns destes trabalhos.³³ Não há estudos realizados no Brasil relacionados especialmente a este tema. Assim, consideramos importante a realização desta pesquisa onde procuramos usar uma metodologia mais adequada possível, apesar das limitações conhecidas de um estudo caso-controle, em uma população não anteriormente estudada.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 URTICÁRIA

2.1.1 Classificação

A urticária é uma doença heterogênea com etiologias e comportamentos distintos que culminam no aparecimento de lesões de pele semelhantes desencadeadas pelo mesmo mecanismo final. Este é representado pela degranulação dos mastócitos e basófilos da pele que liberam substâncias vasoativas, sendo a principal a histamina.⁴

Para fins didáticos, a urticária pode ser classificada quanto à sua duração, frequência e etiologia como sugerido por Zuberbier e colaboradores no último *guideline* da Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica.² Segundo este documento, a urticária pode ser classificada como espontânea, física e outras.

A espontânea pode ser dividida em aguda (menos de seis semanas de duração) e crônica (mais de seis semanas de duração).

São urticárias físicas: urticária de contato ao frio, urticária de pressão atrasada, urticária de contato com calor, urticária solar, urticária dermográfica ou factícia e urticária vibratória. Neste grupo, a lesão ocorre devido ao estímulo físico direto na pele.

Outros tipos ou tipos especiais de urticária são aqueles em que, apesar de um estímulo físico poder estar envolvido, ele não causa diretamente a lesão, mas sim, a geração de outro estímulo que, por sua vez, irá desencadeá-la. Fazem parte deste grupo a urticária colinérgica (devido ao breve aumento da temperatura corporal pelo calor, estresse, suor, exercício ou banho quente), urticária de contato (devido a reação alérgica, mediada por IgE) e urticária aquagênica (onde a água libera um alérgeno hidrossolúvel do estrato córneo).

Outros tipos de doenças relacionadas à urticária que, no passado, fizeram parte da classificação da doença, mas que hoje são mais importantes por fazer parte do diagnóstico diferencial, incluem a urticária pigmentosa (mastocitose), urticária vasculite, urticária ao frio familiar e angioedema não histaminérgico. Síndromes que podem estar associadas com

urticária são Muckle-Wells, Schnitzler, Gleich e Well. Todas estas doenças têm patogênese completamente diferente da urticária e por isso não entram na sua classificação.

Outros autores descrevem, dentro do grupo de urticária crônica, um subgrupo denominado Urticária Crônica Idiopática (UCI).⁴ Para este diagnóstico são afastadas urticária vasculite, urticária física e urticária devido a um alérgeno alimentar, após teste placebo controlado. A urticária vasculite difere da UCI principalmente por cada lesão ter duração de mais de 24 horas e deixar cicatriz no local da pele afetado, além do sintoma predominante ser dor ao invés de prurido.⁴ Para confirmação, há necessidade de se realizar biópsia de pele.

2.1.2 Epidemiologia

Dados epidemiológicos sobre urticária são escassos. No entanto, como relatado acima, 15% a 20% da população tem pelo menos um episódio da doença em sua vida.^{3, 34} Segundo Zuberbier, em um estudo prospectivo, foi relatada uma incidência anual de 0,1% e uma prevalência de 12,32%.³⁵

A UC pode ocorrer em pelo menos 0,1% da população e, possivelmente, em até 3%, segundo revisão realizada por Sabroe e Greaves.⁶ Ainda de acordo com os autores, o acometimento desta forma de urticária é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. No entanto, a relação entre o sexo feminino e masculino pode chegar a 4:1, sendo que mulheres acima de 40 anos são mais frequentemente acometidas.³⁶

Champion e colaboradores documentaram que ocorre resolução espontânea da urticária dentro de 12 meses em 50% dos pacientes.³⁷ No entanto, 20% apresentaram sintomas até 5 anos após o início da doença e 10% a 20% foram acometidos por até 20 anos. As taxas de resolução foram menores nos pacientes com angioedema.

Entre os casos de UC, em grande parte não é possível se encontrar um fator etiológico responsável. Nettis e colaboradores avaliaram 562 pacientes com urticária dos quais 68% eram mulheres e 35% eram homens com idade média de 35 anos. Destes, 53% tinham UC. Entre todos os casos de urticária, 81,7% foram classificados como idiopáticos após extensa investigação.²⁰ Entre os casos de UCI, 30% a 50% podem ser de origem auto-imune.³⁸

2.1.3. Etiologia

A etiologia é variável de acordo com o tipo de urticária presente. A urticária aguda, na maioria das vezes, ocorre devido a uma reação alérgica a um alimento, drogas, picadas de insetos ou associada a uma infecção aguda, especialmente viral.³ Na UC podem estar relacionados à sua etiologia uma variedade de processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos, bem como reações alérgicas e pseudo-alérgicas a ingredientes e aditivos alimentares e a certos medicamentos.^{39, 40}

Entre as infecções que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de UC estão infecções por *Helicobacter pylori*, parasitas intestinais, outras infecções bacterianas, virais e fúngicas.^{39, 40}

O *Helicobacter pilory* poderia causar a lesão por permitir maior absorção de antígenos pelo sistema gastrointestinal, devido à geração de um processo inflamatório crônico local.⁴¹ Outros mecanismos possíveis incluem a liberação direta de histamina pelo microorganismo ou liberação de toxinas capazes de ativar o complemento.⁴⁰ Além disto, essa bactéria poderia estar envolvida no desenvolvimento de Urticária Crônica Auto-imune (UCA) por mecanismo de mimetismo molecular.⁴² No entanto, estudos duplos cegos e placebo controlados que comprovem a relação entre *Helicobacter pilory* e UC ainda não foram realizados, sendo o tema ainda controverso.⁴²

Outras infecções bacterianas que podem estar associadas à UC são as de origem dentária, sinusites, amigdalites e colecistite. Infecções virais, especialmente devido aos vírus da hepatite B e C, foram cogitadas ser responsáveis pelo surgimento de UC.^{40, 41, 43} No entanto, em uma recente revisão, Crubier demonstrou que não há evidências convincentes dessa associação.⁴⁴ Outros processos inflamatórios crônicos como gastrite e esofagite de refluxo podem ser causadores de UC.⁴⁰

Pacientes com doenças auto-imunes sistêmicas apresentam maior prevalência de urticária, sendo que, estas são responsáveis por 1% dos casos.⁵ Essa relação é melhor documentada no Lúpus Eritematoso Sistêmico.⁴⁵ No entanto, na maioria das vezes, causam urticária vasculite por deposição de imune-complexos.⁵

Reações alérgicas a alimentos e drogas mediadas por IgE são causas extremamente raras de UC.⁴⁶ Segundo Greaves, em dados não publicados, alguns pesquisadores não encontraram qualquer caso de alergia alimentar como causa de urticária crônica entre 1200 estudados.³⁸ O mesmo autor relata experiência similar, não acreditando que esta seja uma causa importante de UC.³⁸ No entanto, existe um subgrupo de pacientes com reações pseudo-alérgicas a ingredientes e aditivos alimentares, bem como a certos medicamentos.^{34, 46} Anti-inflamatórios não esteróides, por exemplo, são os principais medicamentos que podem exacerbar a UC, por mecanismos não alérgicos.^{6, 47}

Criado e colaboradores, em extensa revisão, descreveram uma série de mecanismos não alérgicos pelos quais os alimentos podem causar urticária.³⁴ A gastrina, por exemplo, provoca a liberação de mediadores dos mastócitos da pele. Logo, alimentos proteicos poderiam levar à urticária por serem os mais potentes liberadores deste hormônio pela mucosa gástrica. Outros mecanismos pseudo-alérgicos incluem a sobrecarga de histamina contida em alguns alimentos, bem como o seu metabolismo anormal pela deficiência de diamino oxidase, uma enzima responsável pela sua degradação. Alguns alimentos e medicamentos podem

diminuir a atividade desta enzima. Diferente das reações mediadas por IgE, onde a remissão dos sintomas ocorre vinte e quatro a quarenta e oito horas após a abstinência do alimento alergeno, nas reações pseudo-alérgicas a dieta deve persistir por duas a três semanas até que os benefícios possam ser observados.³⁹ Testes alérgicos de pele são muitas vezes falso positivos e não devem ser usados para este diagnóstico.⁴⁶ O padrão ouro é o teste duplo cego, placebo controlado, onde o paciente ingere cápsulas com o princípio ativo do alimento que provavelmente está envolvido no desencadeamento da doença e um placebo, observando-se a reação.⁴⁸

Doenças malignas que estão relacionadas ao aparecimento da urticária são carcinoma de cólon, reto, pulmão e doenças hematológicas como linfomas e leucemia.⁴⁰ No entanto, neoplasia oculta é uma causa improvável dessa doença, já que a urticária ocorre quando as manifestações clínicas da neoplasia já estão bem evidentes.³

2.1.4. Genética

Há poucos dados sobre predisposição genética na UC. Em um trabalho, Nettis e colaboradores avaliaram 562 pacientes com a doença dos quais 35% apresentavam uma história de atopia na família e 10% uma história de urticária.²⁰ No entanto, estes dados não são relevantes já que não foram comparados com um grupo controle.

O' Donnell e colaboradores estudaram cem pacientes com UC e os compararam com 603 controles quanto à prevalência de diferentes alelos de HLA classe II.⁴⁹ As moléculas HLA são glicoproteínas da membrana, polimórficas, que são expressas na superfície de todas as células nucleadas (HLA classe I) e células apresentadoras de antígenos (HLA classe II), envolvidas na resposta imune.⁵⁰ Antígenos estranhos são reconhecidos pelas células apenas quando apresentados pelas moléculas HLA que por sua vez são responsáveis pela

discriminação entre próprio e não próprio.²³ A maioria das doenças auto-imunes estão associadas com diferentes tipos de alelos HLA, sendo que alguns conferem maior susceptibilidade genética à doença e outros, proteção.²³ Os autores encontraram maior prevalência dos subtipos HLA classe II DRB1*04 (DR4) e seus alelos associados DQB1*0302 e DQB1*0304 em um grupo de pacientes com UC de origem provavelmente auto-imune. A mesma associação não foi encontrada em um grupo controle e em pacientes com urticária não auto-imune.⁴⁹

Mais estudos são necessários para confirmar estes dados, a fim de estabelecer se ocorre uma maior susceptibilidade genética para o desenvolvimento da doença, especialmente em um grupo selecionado de pacientes com UCA.

2.1.5 Patogênese

Os mastócitos e basófilos são as principais células envolvidas no mecanismo de lesão na urticária.³ Segundo Baxi e Dinakar, em uma revisão recente sobre o assunto, a estimulação dessas células na pele humana pode ocorrer devido a diversos mecanismos.⁵¹ O primeiro seria mediado por uma resposta imune. Estão envolvidos neste mecanismo um antígeno ou alérgeno, IgE e receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI - *high-affinity IgE receptor*). O FcεRI consiste de quatro cadeias polipeptídicas transmembrana sendo uma alfa, uma beta e duas gama.⁶ A região Fc da IgE liga-se ao domínio da parte extracelular da cadeia alfa do receptor.⁶ Basófilos e mastócitos são ativados quando ocorre ligação de antígenos à IgE específica.³⁶

Um segundo mecanismo de lesão seria aquele mediado pelo complemento. As frações C3a, C4a e C5a são anafilotoxinas que ativam diretamente os mastócitos. Sua concentração sérica pode aumentar após a ativação da cascata do complemento por complexos imunes

circulantes, presentes em algumas doenças reumatológicas, especialmente no Lúpus Eritematoso Sistêmico.⁵¹

Um terceiro mecanismo é aquele não mediado pelo sistema imune, onde pode ocorrer lesão após estímulo direto na membrana dos mastócitos e basófilos. Agentes responsáveis por este tipo de estímulo são os neurotransmissores, alguns compostos presentes nos crustáceos, morangos e corantes, estímulos físicos (frio, calor, vibração, luz, pressão, água), álcool, contrastes radiológicos e certas medicações como morfina, codeína e vancomicina.^{34, 51}

Finalmente, outro mecanismo de lesão na urticária seria aquele mediado por autoimunidade. A ativação de mastócitos e basófilos ocorreria após a ligação de anticorpos anti-IgE ou anti-FcεRI à sua superfície.^{42, 51}

Após estímulo específico, independentemente do mecanismo, ocorre degranulação destas células, levando à liberação de potentes mediadores vasoativos que induzem à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade vascular, resultando em eritema e edema.³⁴ O prurido e a dor são causados por conseqüente estímulo sensorial.⁵² Apesar do principal mediador vasoativo ser a histamina, também estão envolvidos na patogênese da urticária outros mediadores pré-formados presentes nos mastócitos e basófilos (proteases, heparina, fator quimiotático de eosinófilos e neutrófilos e hidrolases ácidas) e novos metabólicos derivados de lipídeos gerados após estímulo inicial dessas células (prostaglandina D2, leucotrienos, fator ativador de plaquetas, tromboxano A2, metabólitos do oxigênio e adenosina).³⁴ Além do aumento da permeabilidade vascular, estas substâncias são responsáveis pela quimiotaxia, ativação do complemento e várias outras ações que levam à lesões características da doença, bem como à exacerbação e perpetuação dos sintomas.³⁴

A biópsia de pele em locais afetados é diferente na urticária aguda em relação à crônica. Na primeira, além do edema da derme e epiderme, prevalece um infiltrado inflamatório constituído de neutrófilos.^{5, 53} Na UC, o infiltrado inflamatório, encontrado na

região perivascular de vênulas pós-capilares, é misto com predomínio de células mononucleares.⁵ Na UCI, são encontrados, principalmente, linfócitos T CD4+.⁵⁴ A liberação de mediadores como citocinas e quimoquinas pelas células presentes no local da lesão, bem como o aumento da expressão de moléculas de adesão, fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e Interleucina 3 (IL-3) pelas células endoteliais e epiteliais são responsáveis por amplificar a resposta inflamatória.⁵

2.1.6 Relação com auto-imunidade

Grattan e colaboradores, em 1983, foram os primeiros a sugerir que auto-anticorpos poderiam ser responsáveis pelo desencadeamento de lesões em alguns pacientes com UCI.⁵⁵ Em seu trabalho, sete entre doze sujeitos apresentaram urticas após injeção intradérmica do próprio soro (soro autólogo), retirado durante a fase ativa da doença. Em outro relato, o mesmo autor e outros colaboradores, demonstraram que estes auto-anticorpos provavelmente eram da classe IgG e tinham atividade anti- IgE.⁵⁶ Mais tarde, em 1993, Hide e colaboradores relataram que, mais importante do que anticorpos anti-IgE para o desencadeamento da UCI, eram os anticorpos anti-receptor de alta afinidade para IgE (anti- Fc ϵ RI) , que ao se ligarem em epítomos específicos deste receptor, eram capazes de ativá-lo, causando degranulação de basófilos de doadores saudáveis.⁵⁷ Estes achados evidenciam que, dentro do grupo de portadores de UCI, existe um grupo selecionado de pacientes com UCA que pode representar até 50% de todos os casos.³⁰

Para estabelecer o diagnóstico de auto-imunidade na UCI, os pesquisadores desenvolveram e padronizaram o teste do soro autólogo (TSA).⁵⁸ No entanto, o padrão ouro para o diagnóstico é o teste in vitro de liberação de histamina de basófilos, mastócitos ou células dermais de doadores saudáveis pelo soro do paciente.⁵⁸ Além disto, foram

desenvolvidos ensaios com técnica ELISA e Western blot para detecção direta dos anticorpos.⁵⁹

A padronização do TSA foi feita em 1999 por Sabroe e colaboradores.⁵⁸ Segundo estes autores, o teste deve ser realizado em paciente na fase ativa da doença, após suspensão de imunossupressores e antihistamínicos por pelo menos dois meses e dois dias, respectivamente. Sangue venoso é retirado e centrifugado. Deve ser injetado, em uma região da pele sem lesões, preferencialmente no antebraço, 0,05 mL de soro autólogo e, em local próximo, a mesma quantidade de soro fisiológico (controle), realizando-se a leitura 30 min após. O teste é considerado positivo quando a lesão provocada pelo soro autólogo é 1,5 mm maior ou igual àquela provocada pela solução salina. Com esta padronização, obtém-se sensibilidade de 65% a 71% e especificidade 81% a 78%.

Os autores alertam que, apesar de simples e custo-efetivo, este teste deve ser realizado apenas por um observador experiente. Caso contrário, ele deve ser validado pelo teste in vitro de liberação de histamina, pelo menos inicialmente.⁵⁸ Logo, o TSA tem suas limitações. Apesar de ter razoável sensibilidade e especificidade, nem sempre implica que a formação de lesões urticariformes ocorre devido aos auto-anticorpos anti-FcεRI e anti-IgE. A liberação de histamina pode ser desencadeada por outros fatores endógenos presentes no soro do paciente e que não têm relação com o mecanismo auto-imune, visto que a correlação com o teste in vitro não ocorre em todos os casos, podendo ser obtidos resultados tanto falso positivos quanto falso negativos.⁴² Corroboram para este fato, o achado de alguns autores que observaram que apenas 20% dos pacientes com UCI e TSA positivo têm capacidade de liberar histamina.⁶⁰

Os imuno-ensaios ELISA e Western blot foram desenvolvidos, porém, são feitos apenas em poucos laboratórios especializados.⁵⁸ Além disto, é possível que ocorram resultados falso positivos e, menos comumente, falso negativos.⁵⁹ Assim, não existe boa correlação entre o resultado destes ensaios e a atividade dos anticorpos avaliada tanto pelo

TSA quanto pelo teste in vitro de liberação de histamina. Resultados falso negativos podem ocorrer quando o nível sérico dos anticorpos é muito baixo, não sendo detectados pelos métodos de imuno-ensaio.⁴² Já resultados falso positivos podem ocorrer devido à possibilidade de que nem sempre estes anticorpos sejam funcionais. Soundararajan e colaboradores relataram que é possível detectar no soro de pacientes com UCA anticorpos funcionais das classes IgG1 e IgG3, fixadores de complemento e, menos comumente, IgG 4.⁵⁹ Porém, no soro dos mesmos pacientes, encontram-se anticorpos IgG 2 que são inativos. Além disto, já foi descrita a presença destes anticorpos em pacientes saudáveis e no soro de doadores de imunoglobulinas, sugerindo que podem fazer parte do repertório normal de anticorpos do ser humano.⁶¹ No entanto, uma série de fatores poderia, provavelmente, torná-los patogênicos. Um exemplo seria o estado de ocupação dos receptores FcεRI por moléculas IgE, que não permite que os anticorpos se liguem suficientemente para causar doença.⁶¹

Assim, apesar de parecer que uma causa auto-imune para a UCI realmente possa existir, ainda não estão estabelecidos quais são os fatores que contribuem para o surgimento e funcionalidade destes anticorpos e se eles são os principais responsáveis pela geração e perpetuação da doença. No entanto, o relato de alguns autores de que pacientes com TSA positivo têm maior duração e gravidade da UC comparados com aqueles com TSA negativo, corroboram para a sua importância.⁶²

2.2. DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE

2.2.1 Classificação

A DAT, como relatado acima, é representada pela Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto e Mixedema Idiopático ou Tireoidite Atrófica.²³

A DG compartilha em sua fisiopatologia o acometimento, provavelmente auto-imune, de órbita e pele.⁶³ A primeira é denominada Oftalmopatia de Graves e ocorre por lesão do tecido conjuntivo gorduroso peri-orbitário, fibroblastos e musculatura extrínseca da órbita.⁶⁴ O acometimento da pele é raro e ocorre principalmente na região pré-tibial, sendo caracterizado pela infiltração linfocítica da derme, acúmulo de glicosaminoglicans e edema.⁶³

A Tireoidite de Hashimoto e Mixedema Idiopático podem ser consideradas uma mesma doença, denominada Tireoidite Crônica Auto-imune (TCA), com duas diferentes formas de apresentação, sendo a primeira a forma bociogênica e a segunda, atrófica.⁶⁵ Em ambas estão presentes infiltração linfocítica no tecido glandular e altos títulos de anticorpos antitireoidianos no soro de pacientes acometidos.⁶⁵

2.2.2 Epidemiologia

A prevalência de doença tireoidiana difere entre os trabalhos epidemiológicos já realizados.^{66, 67, 68, 69, 70, 71} Vários fatores relacionados à população estudada podem ser responsáveis por essa diferença incluindo distribuição quanto ao sexo, idade, etnia e quantidade de iodo consumida na dieta. No entanto, semelhanças nos resultados se referem quanto à maior frequência de disfunção tireoidiana e de anticorpos antitireoidianos no sexo feminino, sendo que a taxa de prevalência de hipotireoidismo e DG entre mulheres e homens pode chegar a 7:1 e 6:1, respectivamente.^{63, 66, 67} Além disto, há uma tendência ao aumento na frequência de doença tireoidiana proporcional ao avanço da idade, principalmente em mulheres.

No primeiro grande estudo epidemiológico realizado, onde participaram 2779 indivíduos, os autores encontraram TSH aumentado em 7,5% dos participantes do sexo feminino e 2,8% do sexo masculino.⁶⁵ Em mulheres, a frequência de anticorpos

antitireoidianos aumentou de 5,9% para 10,4% naquelas com menos de 45 anos e mais de 45 anos, respectivamente.⁶⁸

Knudsen e colaboradores em 1999 encontraram, em uma região com deficiência borderlaine de iodo, uma prevalência de antitireoperoxidase (anti-TPO) positivo em 16,9% das mulheres e 6,6% dos homens entre 2656 pessoas com idade entre 41 a 71 anos.⁶⁹ Hipotireoidismo foi incomum (1,4% da população). Após estratificar a amostra e analisar um grupo de pacientes que apresentavam excreção de iodo aumentada, encontraram uma maior prevalência de anticorpos antitireoidianos, corroborando para o fato de que a maior ingestão de iodo é um fator de risco para o desenvolvimento de DAT. Hipertireoidismo foi descrito em 2 % da população, prevalência menor do que em áreas deficientes de iodo, porém maior do que em áreas repletas de iodo, sugerindo haver uma relação indiretamente proporcional entre a ingestão de iodo e a frequência de hipertireoidismo.

No estudo HUNT realizado em uma região suficiente em iodo, que incluiu toda a população com mais de vinte anos de idade, os autores encontraram hipotireoidismo conhecido em 0,9% dos homens e 4,8% das mulheres.⁷⁰ Hipotireoidismo não conhecido foi diagnosticado em 0,4% e 0,9%, respectivamente. A prevalência de hormônio tireoestimulante (TSH) elevado em toda a população foi de 5,3%. Anti-TPO foi dosado em uma amostra randomizada de 942 sujeitos com mais de quarenta anos, sendo encontrada uma frequência de 13,9% entre as mulheres e 2,8% entre os homens. A grande maioria dos pacientes com disfunção tireoidiana tinha anti-TPO positivo.

No estudo NHANES III os autores avaliaram uma grande amostra da população dos Estados Unidos da América com mais de doze anos de idade.⁷¹ Entre 17353 pessoas, a prevalência de anti-TPO foi de 13% e de anti-tireoglobulina (anti-Tg), 11,5%. Hipotireoidismo foi encontrado em 4,6% dos participantes e hipertireoidismo em 1,3%. Os pesquisadores demonstraram que as concentrações de TSH e a prevalência de anticorpos

antitireoidianos foram maiores em mulheres, aumentaram com a idade e são mais altos em brancos do que em negros.

A frequência de DAT vem aumentando ao longo dos anos, principalmente após os programas de iodação do sal.⁷² Em um trabalho de seguimento realizado cerca de 20 anos após o estudo Wichkham no Reino Unido, verificou-se que a incidência de doença tireoidiana aumentou neste período de 3,5/1000/ano para 4,98/1000/ano em mulheres.⁷³

2.2.3 Fatores Ambientais associados ao desencadeamento da doença

O fator gerador da resposta imune na DAT ainda não é totalmente conhecido. Sabe-se, no entanto, que vários fatores ambientais estão relacionados à maior incidência dessa doença na população.⁷⁴ A taxa de concordância para DAT entre gêmeos monozigóticos não é de 100%, podendo atingir apenas 30%, corroborando para a importância de fatores não genéticos, especialmente ambientais, para o desenvolvimento da doença.⁷⁵

O iodo é o principal fator conhecido. Sabe-se que quanto maior a ingestão dessa substância, maior a chance de se desenvolver DAT.⁷⁴ Segundo Rose e colaboradores, o iodo pode aumentar a antigenicidade da tireoglobulina, principalmente por alterar sua conformação.⁷⁶ Assim, é afetada a forma com que a tireoglobulina é processada e apresentada às células T. Isto levaria ao desaparecimento de epítomos já anteriormente apresentados ao sistema imune, que induziam tolerância imunológica, e ao aparecimento de novos epítomos que, ao serem apresentados, seriam reconhecidos como não próprios, induzindo à resposta auto-imune.

Um outro fator possivelmente importante no desencadeamento da DAT são infecções por microorganismos. As doenças infecciosas são sabidamente associadas a outras doenças

auto-ímmunes como Doença Cardíaca Reumática, Miastenia Gravis e Diabetes Mellitus tipo 1.⁷⁷ Evidências de que na DAT infecções virais possam ser responsáveis pela auto-ímmunidade, baseiam-se, principalmente, em experimentos animais onde tireoidite foi induzida pela presença destes agentes.^{78, 79} Além disto, há trabalhos relatando maior incidência de DAT em pacientes com rubéola congênita.⁸⁰

Segundo uma detalhada revisão feita por Tomer e Davies, os agentes infecciosos podem causar auto-ímmunidade por uma série de mecanismos.⁷⁷ Como parte destes, estão as alterações induzidas por vírus na expressão dos auto-antígenos, ocasionada pela maior expressão de antígenos próprios após lesão tecidual ou pela expressão persistente de antígenos de vírus alojados no interior das células. Na DAT este mecanismo foi descrito por alguns autores.⁸¹

Outra forma importante pela qual os microorganismos podem causar auto-ímmunidade é o mimetismo molecular. Este ocorre quando seqüências de DNA de agentes infecciosos têm homologia com proteínas de antígenos próprios do hospedeiro. Infecções por *Yersinia enterocolitica* podem estar associadas à DG por este mecanismo.⁸²

Superantígenos, moléculas ou epítomos antigênicos de certos microorganismos capazes de ativar a resposta ímmune de forma exagerada, também são responsáveis pelo desencadeamento de auto-ímmunidade. Estas moléculas podem estimular clones de células T auto-reativas presentes normalmente em baixas concentrações. Isto bloquearia os mecanismos de tolerância e ativaria estas células a proliferar levando a auto-ímmunidade.⁷⁷

Um outro mecanismo de geração de auto-ímmunidade por microorganismos que poderia estar, inclusive, relacionado ao desencadeamento da DG é a alteração da rede idiotípica.⁸³ Anticorpos anti-idiotípicos são aqueles voltados contra epítomos de vírus que se ligam a receptores de células do hospedeiro. Estes anticorpos são capazes de reconhecer e se ligar de forma cruzada ao próprio receptor, podendo causar a sua ativação.

Em sua revisão, Tomer e Davies também relataram que a formação de complexos imunes tipo antígeno/anticorpo onde o primeiro é representado por agentes infecciosos, podem levar a lesão dos tecidos do hospedeiro, sendo um mecanismo de auto-imunidade.⁷⁷ Na DAT foi descrita a presença destes complexos, porém ainda não se sabe se está relacionada ao mecanismo da doença ou se é uma consequência de todo processo imune já desencadeado.⁸⁴

Outro mecanismo descrito é a geração de resposta imune contra proteínas de choque térmico presentes em células de agentes virais e bacterianos, bem como em células humanas. Essas proteínas são responsáveis pela manutenção de funções celulares vitais. Após a infecção por um microorganismo, há a formação de anticorpos contra proteínas de choque térmico (PCT) presentes em sua superfície e reação cruzada com PCT presentes em células teciduais do hospedeiro. Como ocorre um estado inflamatório, estas proteínas são expressas em maior quantidade na superfície celular do hospedeiro, levando à auto-imunidade. Em um trabalho, os autores sugerem que este mecanismo possa estar relacionado ao desencadeamento da DAT.⁸⁵

Por último, certos vírus, diretamente ou através da secreção de citocinas, podem induzir à expressão aberrante de antígenos do principal complexo de histocompatibilidade (MHC - *Major Histocompatibility Complex*) na superfície de células epiteliais. Após esta expressão aberrante, as células podem passar a ser apresentadoras de seus próprios antígenos, levando à auto-imunidade. Bottazo e colaboradores foram os primeiros a alertar que este poderia ser um dos mecanismos responsáveis pelo desencadeamento da resposta auto-imune na DAT, seguido por outros autores que demonstraram que a expressão aberrante de HLA pode ocorrer *in vitro* pelas células tireoidianas após exposição a agentes virais.^{86, 87}

Algumas drogas também podem estar associadas ao desencadeamento da DAT. O uso de interferon alfa, durante tratamento para hepatite por vírus C, confere às mulheres um risco relativo de 4,4 para o surgimento da doença.⁸⁸ Além disto, pacientes com anti-TPO positivo

previamente ao tratamento com esta droga têm um RR de 3,9 para o aparecimento de disfunção tireoidiana.⁸⁸ Outros medicamentos também relacionados com o desencadeamento de DAT incluem: interleucina 2 (IL2), usada para o tratamento de alguns tipos de câncer; terapia antirretroviral, dirigida ao tratamento de pacientes com infecção por HIV; fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; amiodarona, usada no tratamento de arritmia cardíaca e que induz disfunção tireoidiana principalmente em mulheres com anticorpos antitireoidianos positivos e Campath-1H, um anticorpo monoclonal anti-CD52, usado para o tratamento de Esclerose Múltipla e que induz DG em um terço dos pacientes.^{89, 90, 91, 92, 93}

Outros fatores ambientais que podem estar relacionados à maior incidência de DAT são o stress; baixo peso ao nascimento, sendo esta relação ainda controversa e tabagismo.^{94, 95, 96} Influências hormonais podem ser responsáveis pela grande predominância de DAT em mulheres.⁷⁴ Além disto, um novo mecanismo possivelmente ligado à indução de autoimunidade tireoidiana em mulheres é o microquimerismo fetal, ou seja, a presença de células fetais no tecido tireoidiano materno, que podem ser identificadas neste local anos após o parto.⁹⁷ As células fetais presentes na tireóide seriam reconhecidas como não próprias, desencadeando um processo inflamatório no tecido tireoidiano, lesão tecidual e, finalmente, uma resposta auto-imune local.

2.2.4 Genética

A importância de fatores genéticos no desencadeamento da DAT é confirmada pelo aparecimento da doença em até 33% dos irmãos de pacientes com DG e TC.⁹⁸ A taxa de concordância para anticorpos antitireoidianos pode chegar a 80% em gêmeos monozigóticos e 40% naqueles dizigóticos.⁷⁵

Entre os candidatos ao aumento da susceptibilidade genética para DAT estão incluídos, principalmente, polimorfismos no gene do HLA e gene do antígeno 4 do leucócito T citotóxico (CTLA-4-*citotoxic T lymphocyte antigen-4*).⁹⁸

Na TCA HLA DR5 e HLA DR3 conferem um risco relativo de 3,1 e 5,1 para o desenvolvimento da doença, respectivamente.^{99, 100} Entre os alelos onde foi descrita associação incluem-se o HLA-DQw7, HLA-DRw53 e HLA-DR9.⁹⁸ Em caucasianos, ocorre relação de DG com os haplótipos HLA-B8, DQA1*0501 e DR3.¹⁰¹ Estudos realizados com pacientes de outras etnias relataram maior prevalência de HLA-B35, HLA-Bw46 e HLA DRB3*0202.⁹⁸ No entanto, a maioria dos pesquisadores que encontraram relação entre HLA e DAT, basearam-se em estudos tipo caso-controle, cujos dados não foram confirmados por outros trabalhos onde foi realizada uma análise de ligação.¹⁰² Isto sugere que os genes HLA, apesar de importantes marcadores de susceptibilidade genética para DAT, podem não ser os principais responsáveis pela geração da doença.

Polimorfismos no gene CTLA-4 podem também estar relacionados ao desenvolvimento da DG e TCA.^{103, 104} O CTLA-4 está constitutivamente expresso na superfície da célula T e, ao ligar-se a moléculas co-estimulatórias presentes na célula apresentadora de antígeno, inibe a resposta imune, causando anergia.⁹⁸ Se esta interação não é efetiva, o mecanismo de tolerância imunológica é rompido, predispondo à auto-imunidade. Alguns autores demonstram também que polimorfismos neste gene podem diminuir a chance de remissão da DG.¹⁰⁵

Segundo Tomer e Davies que revisaram extensamente o assunto, existe uma variedade de genes candidatos à associação com DAT incluindo aqueles que codificam os maiores antígenos tireoidianos (receptor do TSH ou TSHR, tireoglobulina e tireoperoxidase), e vários outros genes em locus do Xq, 14q, 20q, 5q31, 8q24, 6p, 10q, 7q, 14q, 2q, 1p31-32 e cromossomos 9 e 11.⁹⁸ Porém, não foi demonstrada uma forte associação, sugerindo um papel

secundário destas alterações genéticas no desencadeamento da doença. Assim, há necessidade de se estender a investigação sobre a importância destes genes na DAT.

2.2.5 Patogênese

O processo de auto-imunidade na tireóide é desencadeado após a interação entre fatores ambientais e genéticos.

Após a apresentação do antígeno tireoidiano às células do sistema imune, feita pela interação do complexo antígeno/MHC II na superfície da célula apresentadora de antígeno e receptor da célula T (RCT), ocorre ativação dos linfócitos e desencadeamento do processo auto-imune.²³ Logo após essa interação, as células epiteliais tireoidianas liberam várias citocinas (IL1, IL6, IL8, IL12, IL13, IL15) que, por sua vez, amplificam a ativação do infiltrado linfocitário.¹⁰⁶ Os linfócitos ativados produzem IL1, FNT α e interferon gama (IFN γ).¹⁰⁶ Essas citocinas perpetuam o processo imune através de sua ação nas células epiteliais tireoidianas que passam a produzir óxido nítrico e prostaglandinas, substâncias responsáveis pela localização e aumento do processo inflamatório.¹⁰⁷ Além disto, estimulam a expressão aberrante de moléculas HLA classe II e moléculas de adesão na superfície das células epiteliais tireoidianas que tornam-se capazes de apresentar seus próprios antígenos, passando a ser responsáveis pela manutenção da resposta auto-imune.^{86, 107}

Dependendo do tipo de resposta gerada por este conjunto de fatores, a DAT pode apresentar-se como DG ou TCA. Células CD4+ Th1 produzem principalmente IFN γ e IL 2 que dirigem a resposta imune para o tipo celular. Em contraste, células Th2 secretam predominantemente IL 4, IL 5 e IL13 e produzem resposta imune tipo humoral. Uma resposta mista Th1 e Th2 ocorre tanto na DG quanto na TCA, mas na primeira predomina a resposta humoral (Th 2) e na segunda a resposta celular (Th 1).¹⁰⁷

A resposta humoral leva os linfócitos a produzir os anticorpos antitireoidianos, sendo os mais importantes, o anti-Tg, anti-TPO e anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb- *thyroid receptor antibody*).²³ Mais recentemente foi descrito o anticorpo anti-simportador de sódio e iodo (anti-NIS), cuja importância ainda necessita ser melhor estudada.¹⁰⁸ Na TCA não se sabe em que grau os anticorpos são responsáveis pela disfunção e destruição glandular. No entanto, alteração da função tireoidiana pode ocorrer pela ação de anticorpos que promovem a lise celular mediada pelo complemento.¹⁰⁹ Se a morte celular não ocorre, graças a mecanismos protetores presentes na própria célula tireoidiana, a ativação subletal do complemento leva à liberação de citocinas, alterando a função da célula epitelial tireoidiana e contribuindo para a ativação linfocitária.²³ Além disto, os anticorpos também poderiam inibir a função enzimática tireoidiana e captação do iodo agindo contra moléculas específicas envolvidas nestes processos.^{108, 110} Sabe-se ainda que podem existir auto-anticorpos na TCA que são capazes de inibir o receptor do TSH, sendo denominados TRAb bloqueadores e encontrados em 20 a 50% dos casos da forma atrófica da TCA e em 10% da forma bociogênica.^{111, 112}

Na DG também podem ser encontrados altos títulos de anti-TPO e anti-Tg. No entanto, o principal anticorpo responsável pela disfunção tireoidiana é o TRAb estimulador.⁶³ Esse anticorpo foi identificado, pela primeira vez, por sua atividade em estimular a tireóide quando o soro de pacientes com hipertireoidismo devido à Doença de Graves foi injetado em animais de laboratório.¹¹³ Na ocasião, foi denominado estimulador da tireóide de longa ação. Mais tarde, foi verificado que se tratava de um anticorpo da classe IgG que se ligava ao receptor do TSH e agia como seu agonista.¹¹⁴ Além de estimular a produção de hormônios tireoidianos pela ligação direta ao receptor de TSH, o TRAb também contribui para a hiperplasia e hipertrofia do tecido tireoidiano.⁶³

Outro mecanismo de lesão na DAT é a resposta imune celular que também ocorre após ativação dos linfócitos T, levando à morte celular programada denominada apoptose que

ocorre via receptores de morte denominados Fas e Fas ligante e “*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligant*” (TRAIL). Além disso, morte celular pode ocorrer pela lise direta das células epiteliais tireoidianas provocada por grânulos de perforina e granzima.¹¹⁵

O Fas é uma molécula transmembrana tipo I pertencente à família do receptor de FNT e interage com o Fas ligante, uma proteína transmembrana tipo II pertencente a superfamília da citocina FNT.¹¹⁶ A ligação do Fas ligante, expresso na célula efetora, ao Fas, expresso na célula alvo, leva à morte celular das células alvo que expressam o Fas.

As células epiteliais tireoidianas normais expressam Fas ligante constitutivamente.¹¹⁷ Na DAT elas também expressam o gene Fas.¹¹⁵ Esta expressão anômala é induzida por citocinas como IL1 β , FNT α e INF γ que são secretadas por linfócitos e macrófagos intratireoidianos ativados.¹¹⁸ Após a expressão de Fas e seu ligante nas células epiteliais tireoidianas, a apoptose pode ocorrer por vários mecanismos, como revisado por Yamazaki e colaboradores, descritos adiante.¹¹⁵ A interação do Fas ligante, expresso nos linfócitos T citotóxicos, com o Fas expresso nas células epiteliais tireoidianas induziria à apoptose das últimas. Segundo, poderia haver uma falha no processo normal de apoptose dos linfócitos T ativados que expressam tanto Fas quanto Fas ligante. Estes linfócitos seriam células suicidas e fraticidas e sua morte programada seria um meio de regulação da resposta imune. Se há falha neste processo, pode haver um exagero na resposta imune e, conseqüentemente, geração de auto-imunidade. Por último, poderia ocorrer a interação do Fas e Fas ligante expressos em uma mesma célula epitelial tireoidiana, causando morte celular por mecanismo suicida e interação de Fas e Fas ligante entre células vizinhas, causando apoptose por mecanismo fraticida.

Ocorrem padrões de apoptose diferentes na TCA e DG. Na primeira, o mecanismo de morte celular é voltado principalmente às células epiteliais tireoidianas e na segunda, aos linfócitos intratireoidianos. Giordano e colaboradores descreveram que na TCA ocorre

aumento da expressão de Fas e Fas ligante e diminuição da expressão da molécula anti-apoptótica bcl-2 nas células epiteliais tireoidianas e um padrão contrário nos linfócitos intratireoidianos.¹¹⁹ Esta apresentação favorece à apoptose das células epiteliais tireoidianas e ao persistente infiltrado inflamatório intratireoidiano que pode manter a resposta auto-imune e destruição celular. No entanto, os autores observaram que na DG ocorre exatamente o contrário, ou seja, expressão de Fas e Fas ligante predominantemente nos linfócitos intratireoidianos, bem como menor expressão de bcl-2 nestas células. Este padrão levaria à apoptose dos linfócitos intratireoidianos e sobrevivência das células epiteliais tireoidianas, contribuindo para a manutenção da hiperplasia tecidual que ocorre na doença.

Outro mecanismo de apoptose ocorre mediado pelo TRAIL que é uma proteína transmembrana pertencente à família do FNT, sendo estruturalmente e funcionalmente homóloga ao Fas ligante. A expressão do TRAIL pode ser induzida em células tireoidianas pela presença de citocinas inflamatórias como IFN γ , FNT α e IL1 β .¹²⁰ Apesar de existirem vários receptores para esta proteína, apenas os receptores TRAIL-R1 e TRAIL-R2 contêm um domínio de morte citoplasmático que medeia a apoptose. Ambos receptores foram encontrados em células epiteliais tireoidianas normais.¹¹⁵

Finalmente, a apoptose pode ocorrer mediada pelo sistema perforina/granzima. A granzima causa lise celular pela ativação da cascata caspase após alcançar o citoplasma das células epiteliais tireoidianas pela ação da perforina, secretada por linfócitos T citotóxicos.¹²¹

3. OBJETIVO

Conhecer se ocorre associação entre Doença Auto-imune de Tireóide e Urticária Crônica Idiopática, a fim de avaliar se a investigação de Doença Auto-imune de Tireóide em todos pacientes com Urticária Crônica Idiopática é justificável.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico tipo caso-controle realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (HC-FMUFU), no período de agosto de 2004 a maio de 2006.

O estudo foi realizado em duas fases. Na primeira, participaram 161 sujeitos que foram divididos em dois grupos: grupo 1 (pacientes com UCI) e grupo 2 (controles), a fim de comparar a prevalência de anticorpos antitireoidianos e disfunção tireoidiana entre eles.

O grupo 1 foi constituído por 49 pacientes portadores de UCI, atendidos consecutivamente no ambulatório de Dermatologia do HC-FMUFU. Os critérios de inclusão foram idade maior ou igual a 16 anos e presença de UCI em atividade. O diagnóstico de UC foi feito pela presença de lesões eruptivas em pele, pruriginosas, evanescentes (duração de cada lesão até 24 horas), de variados tamanhos e formas, cujos episódios ocorriam pelo menos três vezes por semana durante seis semanas ou mais. Foi considerada idiopática quando não foi possível definir uma etiologia precisa pela história clínica ou após avaliação laboratorial inicial. Foram excluídos pacientes com urticária física, gestantes, portadores de hepatite viral, pacientes que estavam em uso de medicamentos que poderiam alterar a função tireoidiana como carbonato de lítio, amiodarona e interferon e pacientes para os quais, após avaliação inicial, foi constatada a etiologia da urticária.

Foram convidados a participar do trabalho todos os pacientes atendidos consecutivamente no Ambulatório de Dermatologia que preenchiam critérios de inclusão. Nenhum paciente se negou a participar do estudo e todos foram examinados e diagnosticados por um dermatologista do próprio serviço.

Os participantes submeteram-se à investigação da causa da urticária por uma história detalhada (anexo 1), exame físico e exames laboratoriais constituídos por exame parasitológico de fezes em três amostras, exame simples de urina (EAS), hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminases hepáticas (TGO e TGP),

Imunoglobulina E (IgE) total (Quimioluminescência), Fator reumatóide (Imunoturbidimetria), FAN (Imunofluorescência). Além disso, foi feita a pesquisa de anticorpos antitireoidianos e disfunção tireoidiana pela dosagem de anticorpo antitireoglobulina (anti-Tg, VR até 45 UI/mL), anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO, VR até 35 UI/mL), hormônio tireoestimulante (TSH, VR= 0,4-4,0 mUI/mL) e T4 livre (T4L, VR=0,8-1,9 ng/dL), realizados por ensaio imunométrico, quimioluminescência (aparelho imulite 2000, *kit* Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, Califórnia, Medlab).

Aqueles nos quais foi detectada parasitose intestinal ou infecção urinária foram tratados e reavaliados quanto à persistência das lesões após tratamento. Uma paciente cuja queixa de epigastralgia era muito importante, foi submetida à endoscopia digestiva alta com pesquisa para *Helicobacter pilory*, tendo sido tratada após diagnóstico de infecção por esse agente e também reavaliada quanto à presença de lesões após tratamento. Aqueles que apresentavam alteração de enzimas hepáticas foram submetidos à investigação para hepatite viral pela dosagem de HBSAg e Anti-HVC.

Entre 58 pacientes submetidos à avaliação inicial, foram excluídos três que tinham história clara e evidente de urticária física, dois que tinham diagnóstico prévio de hepatite viral, dois pacientes em uso de medicamentos capazes de interferir na função tireoidiana (amiodarona e carbonato de lítio), uma paciente que após tratamento para a erradicação de *Helicobacter pilory* tornou-se assintomática e um paciente para o qual foi realizado diagnóstico de hepatite por vírus C, após ter sido detectado aumento de enzimas hepáticas pela avaliação inicial.

O grupo 2 (controle) foi constituído por 112 pacientes pareados de acordo com o sexo e idade em relação ao grupo 1, atendidos consecutivamente no mesmo ambulatório, sem história de urticária crônica, com doenças de pele de etiologia conhecida, não auto-imune ou alérgica e sem nenhuma associação relatada na literatura com doenças auto-imunes (micose

em pele e unha, verruga vulgar, acne, carcinoma basocelular, queratose actínica, nevo, melanose solar, granuloma piogênico, queilite actínica, dermatofibroma, quelóide). Foram usados os mesmos critérios de exclusão definidos para os pacientes com UC. Todos foram questionados se havia história pessoal ou familiar de doença tireoidiana ou outra doença auto-imune (anexo 2). Foi colhido sangue para a dosagem de anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e anti-Tg), TSH e T4L realizada no mesmo laboratório e com o mesmo método laboratorial utilizados para os exames do grupo 1.

Com a proposta de comparar os resultados, os anticorpos foram considerados presentes quando a dosagem de apenas um ou ambos ultrapassava o limite superior do método laboratorial utilizado. No entanto, a fim de diminuir a inclusão de resultados falso positivos, foi realizada uma segunda análise considerando positivos os valores séricos de anticorpos antitireoidianos > 100 UI/mL. Disfunção tireoidiana foi considerada quando o paciente apresentava hipotireoidismo subclínico (TSH elevado e FT4 normal), hipotireoidismo clínico (TSH elevado e FT4 baixo), hipertireoidismo subclínico (TSH diminuído e FT4 normal) ou hipertireoidismo clínico (TSH diminuído e FT4 elevado).

Na segunda fase do estudo participaram 89 pacientes que foram divididos em dois grupos (grupo 3 e grupo 4), a fim de compará-los quanto à presença de UCI. O grupo 3 foi constituído por 60 pacientes atendidos consecutivamente no ambulatório de Endocrinologia ou internados na enfermaria de Endocrinologia do HC-FMUFU, com diagnóstico prévio de Tireoidite de Hashimoto ou Doença de Graves baseados em revisão do prontuário no momento do atendimento ao paciente.

Tireoidite de Hashimoto foi diagnosticada por qualquer um dos critérios abaixo:

1- presença de qualquer anticorpo antitireoidiano associada à hipotireoidismo ou alterações ultrassonográficas compatíveis com tireoidite auto-imune;

2- exame histológico confirmando a presença de infiltração linfocitária no tecido tireoidiano independentemente de disfunção tireoidiana ou positividade dos anticorpos antitireoidianos.

Doença de Graves foi diagnosticada por qualquer um dos critérios abaixo:

1- presença de hipertireoidismo associado à cintilografia com hipercaptação difusa da tireóide;

2- presença de hipertireoidismo persistente por mais de seis meses e bócio difuso ou exoftalmia;

O grupo 4 foi constituído por 29 pacientes, atendidos consecutivamente no ambulatório de Endocrinologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço que apresentavam doença tireoidiana não auto-imune como bócio uni ou multinodular, bócio difuso sem sinais de auto-imunidade, e câncer de tireóide.

Foram excluídos, nesta fase do estudo, pacientes que estavam em uso de medicamentos capazes de interferir na função tireoidiana como amiodarona, carbonato de lítio e interferon, portadores de hepatite viral e gestantes.

Todos os participantes foram questionados quanto à história atual ou pregressa de urticária crônica (anexo 3), sendo definido como critério diagnóstico o mesmo empregado para o grupo 1.

Este trabalho foi realizado após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia e todos os sujeitos aceitaram participar após consentimento livre e esclarecido, assinado em duas vias (anexos 4, 5 e 6).

A análise estatística foi realizada pelos testes do qui-quadrado ou teste exato de Fisher two-tail para comparar variáveis categóricas; teste de Kolmogorov-Smirnov para testar normalidade dos dados, teste t de Student para análise de dados paramétricos e de Mann-

Whitney para os não paramétricos; programa Systat 10.2. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados referentes ao grupo 1 (portadores de Urticária Crônica Idiopática) e grupo 2 (controles).

Entre 49 pacientes do grupo 1, portadores de UCI, 37 (75,51%) eram do sexo feminino e 12 (24,49%) do sexo masculino, com uma taxa de mulheres para homens de 3/1 (**tabela 1**). A faixa etária dos participantes variou de 18 a 78 anos (média de 44,1 anos \pm 16,19 anos). O tempo de evolução da UCI foi de dois meses a vinte anos e 29 pacientes (48,97%) tinham angioedema.

Em relação ao grupo 2 (grupo controle), participaram 112 pacientes dos quais 82 (73,21%) eram do sexo feminino e 30 (26,79%) do sexo masculino. A idade variou de 16 a 83 anos (média=45,46 anos \pm 16,17 anos). Estes dados são apresentados na **tabela 1**.

Tabela 1 – Características, quanto ao sexo e idade, de 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2), pareados de acordo com o sexo e idade avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Características	Pacientes com UCI	Pacientes controles
Idade (anos)	44,10 \pm 16,19*	45,46 \pm 16,17*
Sexo n (%)	Feminino	82 (73,21%)
	Masculino	30 (26,79%)

UCI= Urticária Crônica Idiopática; HC-UFU= Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

* Média \pm desvio padrão.

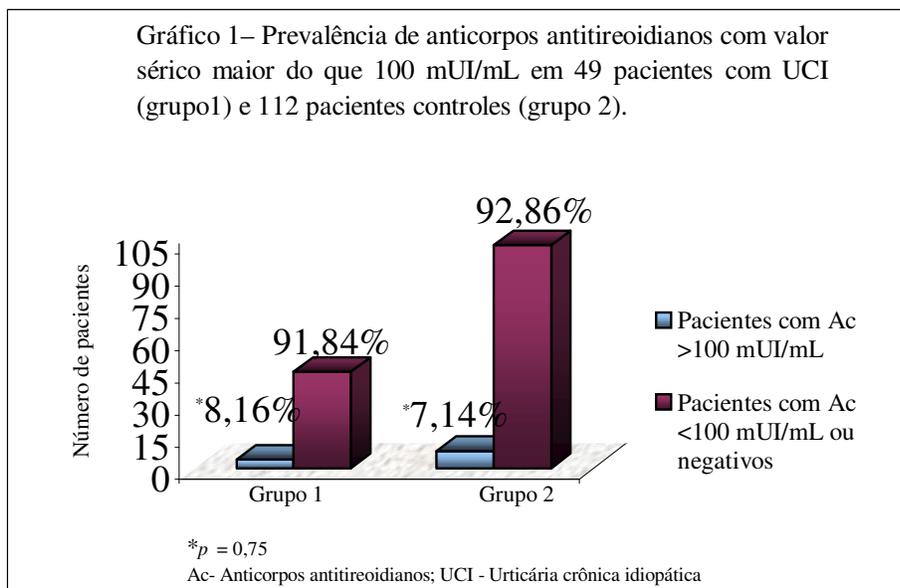
A prevalência de anticorpos antitireoidianos (considerada como qualquer anticorpo positivo) nos pacientes do grupo 1 foi de 12,24% comparada com uma prevalência de 9,82% para o grupo 2, não tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa ($p=0,64$).

Também não houve diferença quando se considerou separadamente a frequência de apenas anti-TPO ($p=0,20$), apenas anti-Tg ($p=0,31$) ou de ambos anticorpos em um mesmo paciente ($p=1,00$). Estes dados estão detalhadamente apresentados na **tabela 2**. Considerando um maior valor para o ponto de corte dos anticorpos antitireoidianos (> 100 UI/mL) a fim de diminuir a inclusão de resultados falso positivos, estes estiveram presentes em 4 pacientes (8,16%) do grupo 1 e 8 (7,14%) do grupo 2, também não ocorrendo diferença entre os grupos (**gráfico 1**).

Tabela 2 – Prevalência de anticorpos antitireoidianos em 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2) pareados de acordo com o sexo e idade, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Prevalência de anticorpos antitireoidianos	Pacientes com UCI n (%)	Pacientes controles n (%)	
Apenas anti-TPO	4 (8,16%)	3 (2,68%)	$p=0,20$
Apenas anti-Tg	-	4 (3,57%)	$p=0,31$
Ambos anticorpos	2 (4,08%)	4 (3,57%)	$p=1,0$
Total	6 (12,24%)	11 (9,82%)	$p=0,64$

Anti-TPO= anticorpo antitireoperoxidase, anti-Tg= anticorpo antitireoglobulina, UCI=Urticária Crônica Idiopática; HC-UFU= Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.



Quanto à disfunção da tireóide, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença de qualquer tipo de alteração na função tireoidiana ($p=0,36$). Também foram analisadas disfunções tireoidianas específicas, não se encontrando diferença entre os dois grupos em relação à presença de hipotireoidismo subclínico ($p=0,58$) e clínico ($p=0,20$) bem como de hipertireoidismo subclínico ($p=0,55$) e clínico ($p=0,30$), como demonstrado na **tabela 3**. Entre os pacientes do grupo 1 (portadores de UCI) apenas dois não tinham diagnóstico prévio de disfunção tireoidiana. Destes, apenas um, em quem foi detectado hipotireoidismo subclínico com anticorpos antitireoidianos positivos, aceitou submeter-se ao tratamento com levotiroxina, porém não apresentou melhora da urticária apesar da normalização do TSH.

Tabela 3 – Prevalência de disfunção tireoidiana em 49 pacientes com UCI (grupo 1) e 112 pacientes controles (grupo 2) pareados de acordo com sexo e idade, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Prevalência de disfunção	Pacientes com UCI n (%)	Pacientes controles n (%)	
Hipotireoidismo subclínico	2 (4,08%)	2 (1,78%)	$p=0,58$
Hipotireoidismo clínico	3 (6,12%)	3 (2,67%)	$p=0,20$
Hipertireoidismo subclínico	-	3 (2,67%)	$p=0,55$
Hipertireoidismo clínico	1 (2,04%)	-	$p=0,30$
Total	6 (12,24%)	8 (7,14%)	$p=0,36$

UCI=Urticária Crônica Idiopática; HC-UFU= Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

De acordo com os resultados encontrados, nove participantes (18,36%) do grupo 1 e dezesseis participantes (14, 28%) do grupo 2 apresentaram alguma alteração tireoidiana seja pela presença de anticorpos antitireoidianos ou disfunção da glândula (doença tireoidiana). No entanto, aqui também não houve diferença estatisticamente significativa ($p= 0,33$). As características dos nove pacientes com doença tireoidiana do grupo 1 estão demonstradas detalhadamente na **tabela 4**. Este subgrupo foi comparado com os restantes 40 pacientes com

UCI que não tiveram qualquer evidência de doença tireoidiana em relação ao tempo de evolução de urticária ($p=0,15$), idade ($p=0,11$) e valores de IgE total ($p=0,37$). Também foi avaliada presença de angioedema, história familiar e história pessoal de doença auto-imune. Não foi verificada diferença em relação a qualquer destes itens entre pacientes com UCI com ou sem doença de tireóide ($p=0,46$; $0,60$ e $0,40$, respectivamente) como apresentado na **tabela 5 e gráfico 2**.

Tabela 4 – Características e exames laboratoriais dos 9 pacientes portadores de UCI com presença de anticorpos antitireoidianos ou disfunção tireoidiana, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Paciente	Sexo/ Idade	Tempo de UCI	TSH mUI/mL	T4L ng/dL	AntiTPO UI/mL	AntiTg UI/mL	Angioedema	HF de DA	HP de DA
1*	F/68 a	2 a	2,0	1,3	20,4	<20	Ausente	-	-
2	F/64 a	3 a	4,9	1,14	<10	<20	Ausente	-	-
3**	F/46 a	20 a	20,8	0,81	39,7	>3000	Ausente	-	Vitiligo
4*	F/41 a	20 a	2,9	1,1	342	<20	Ausente	LES/irmã	-
5***	M/63a	4 a	0,006	3,7	20,5	22,8	Ausente	-	-
6†	F/36 a	8 m	0,5	1,22	70,6	<20	Ausente	-	-
7†	F/50 a	2 m	2,53	1,21	217	<20	Presente	-	Vitiligo
8	M/32a	5 a	2,30	1,45	41,5	<20	Presente	-	-
9††	F/66 a	20 a	1,7	1,6	>1000	>3000	Presente	DG/filha	-

UCI= Urticária Crônica Idiopática; DA= Doença Auto-imune; TSH= Hormônio tireoestimulante (VR= 0,4-4,0 mUI/mL); T4L= T4 livre (VR= 0,8-1,9 ng/dL); Anti-TPO= antitireoperoxidase (VR até 35 IU/mL); anti-Tg= antitireoglobulina (VR até 45 IU/mL); HF= história familiar; HP= história pessoal; HC-UFU= Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia; LES= Lúpus Eritematoso Sistêmico; DG= Doença de Graves; a= anos; m= meses; F= feminino; M= masculino.

* Hipotireoidismo compensado diagnosticado anteriormente ao estudo, em uso de levotiroxina.

** Diagnóstico realizado durante o estudo.

*** Diagnóstico realizado durante o estudo, ausência de bócio ou nódulo tireoidiano à palpação.

† Presença de anticorpos desconhecida anteriormente, sem disfunção tireoidiana.

†† Paciente com Doença de Graves e hipotireoidismo após tireoidectomia, em uso de levotiroxina.

Tabela 5 – Comparação quanto à idade, tempo de evolução da urticária, valor de IgE total, presença de angioedema, HF e HP de doença auto-imune entre 9 pacientes portadores de UCI com doença tireoidiana e 40 pacientes portadores de UCI sem doença tireoidiana, avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Características dos pacientes	Pacientes com doença tireoidiana*		Pacientes sem doença tireoidiana		
Idade (anos) †	51,70	± 13,84	42,30	± 16,43	<i>P=0,11</i>
Tempo de evolução da urticária (meses) ^{††}	48	(2 / 240)	12	(2 / 312)	<i>P=0,15</i>
Valor de IgE total (UI/mL) ††	303,5	(20 / 1200)	205	(5 / 3617)	<i>P=0,37</i>
Presença de angioedema ^δ	3	(33,33%)	21	(52,5%)	<i>P=0,46</i>
HF de doença auto-imune ^δ	3	(33,33%)	10	(25%)	<i>P=0,60</i>
HP de doença auto-imune ^δ	1	(11,11%)	2	(5%)	<i>P=0,40</i>

UCI= Urticária Crônica Idiopática; IgE= Imunoglobulina E; HF= história familiar; HP= história pessoal; HC-UFU: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

* Doença tireoidiana= presença de anticorpos anti-tireoidianos positivos ou disfunção tireoidiana.

† Média ± desvio padrão.

†† Mediana (valor mínimo / valor máximo).

^δ n (%).

5.2 Resultados referentes ao grupo 3 (portadores de Doença Auto-imune de Tireóide) e grupo 4 (portadores de doença não auto-imune de tireóide).

O grupo 3 foi constituído por 60 pacientes, 4 (6,67%) homens e 56 (93,33%) mulheres. A faixa etária dos participantes variou de 19 a 72 anos (média de 43,1 anos ± 12 anos) [tabela 6]. Vinte e sete (45%) tinham diagnóstico de DG e 33 (55%) de TCA. Dois pacientes (3,33%) tinham história de UCI, no momento ativa em ambos. Entre esses, um paciente tinha diagnóstico de DG e 1 de TCA. A UC precedeu o diagnóstico da DAT nos dois pacientes.

O grupo 4 foi constituído por 29 sujeitos, 3 (10,34%) homens e 26 (89,66%) mulheres. A faixa etária dos participantes variou de 20 a 76 anos (média de 51,69 anos ± 13,64 anos)

[**tabela 6**]. Dez apresentavam neoplasia tireoidiana, sete bócio colóide, oito nódulo tireoidiano benigno e três bócio multinodular. UCI foi encontrada em um paciente (3,45%) com bócio multinodular e hipertireoidismo compensado, em tratamento com metimazol. A doença de pele estava presente havia oito anos e doença tireoidiana foi diagnosticada há três anos.

Não houve diferença estatística quanto à frequência de urticária crônica entre os dois grupos ($p=1,00$) como demonstrado na **tabela 7** e **gráfico 2**.

Tabela 6 – Características, quanto ao sexo e idade, de 60 pacientes portadores de DAT (grupo 3) e 29 pacientes portadores de DNAT (grupo 4) avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Características	Pacientes com DAT	Pacientes com DNAT
Idade (anos)	43,10 ± 12,00 *	51,69 ± 13,64*
Sexo n (%)	Feminino 56 (93,33%)	26 (89,65%)
	Masculino 4 (6,67%)	3 (10,35%)

DAT: Doença Auto-imune de Tireóide; DNAT= Doença não auto-imune de tireóide; HC-UFU= Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

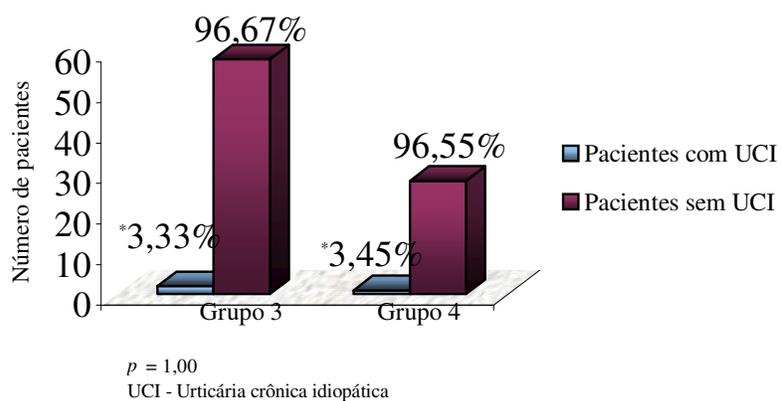
* Média ± desvio padrão.

Tabela 7 – Comparação entre a prevalência de UCI em 60 pacientes com DAT (Grupo 3) e 29 pacientes com DNAT (Grupo 4) avaliados no período de agosto de 2004 a maio de 2006, no HC-UFU.

Urticária Crônica Idiopática	Pacientes com DAT n (%)	Pacientes com DNAT n (%)
Presente	2* (3,33 %)	1* (3,45%)
Ausente	58 (96,64%)	28 (96,55%)
Total	60 (100%)	29 (100%)

* $p=1,00$. UCI= Urticária Crônica Idiopática; HC-UFU= Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia; DAT: Doença auto-imune de tireóide; DNAT= Doença não auto-imune de tireóide.

Gráfico 2- Comparação entre a prevalência de UCI em 60 pacientes com Doença Auto-Imune de Tireóide (Grupo 3) e 29 pacientes com Doença não auto-imune de tireóide (Grupo 4).



6. DISCUSSÃO

A associação entre UC e DAT foi descrita por vários autores que a consideraram bem estabelecida.^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 122} Entretanto, neste trabalho, que concorda com dois outros relatos, a associação não ocorreu.^{20, 21}

Nos diversos estudos, houve diferença entre os critérios utilizados para definição de DAT. No presente trabalho, foi comparada a presença tanto de anticorpos antitireoidianos quanto de disfunção tireoidiana entre os grupos estudados na primeira fase da pesquisa (pacientes com UCI e grupo controle), não tendo sido encontrada diferença estatística em relação a qualquer uma destas variáveis, independentemente se avaliadas separadamente ou em conjunto. No entanto, entre todos os critérios utilizados para a definição de DAT, o único encontrado com unanimidade em todos os trabalhos é a presença de anticorpos antitireoidianos, que será utilizado aqui para fins de discussão. Quanto à disfunção tireoidiana, nos estudos anteriores ao nosso, apesar dos autores relatarem presença de disfunção em pacientes com UCI, não fizeram o mesmo com o grupo controle, tornando difícil a discussão desses dados.

Alguns autores acreditam que uma parcela dos pacientes com UCI tem um mecanismo auto-imune envolvido em sua patogênese e a relação com DAT ocorre pela, já conhecida, maior possibilidade de se encontrar diferentes doenças auto-imunes entre pacientes susceptíveis.^{123, 124} O possível mecanismo imunopatogênico envolvido em alguns casos de UC pode ocorrer devido à já comentada presença de auto-anticorpos anti-FcεRI e, mais raramente, anti-IgE.³⁰

Assim, as duas doenças poderiam ter mecanismos imunopatogênicos semelhantes. Isso é reforçado pelo achado de infiltrado inflamatório em biópsia de pele afetada constituído de células T helper CD4+, também envolvidas no processo patológico da TCA, e de maior frequência de certos haplótipos de HLA classe II envolvidos na susceptibilidade genética da maioria das doenças auto-imunes tanto na DAT quanto na UCI.^{6, 49, 125} Anticorpos anti-FcεRI,

quando ativos, são fixadores do complemento, do mesmo modo como pode ser observado em relação a anticorpos anti-TPO.^{59, 109} Além disto, a UC é mais prevalente no sexo feminino o que também ocorre na maioria das doenças auto-imunes, incluindo DAT.^{71, 74} Neste estudo, semelhante a todos os outros relacionados ao tema, a amostra do grupo com UCI também foi constituída principalmente por mulheres.

No entanto, entre os trabalhos que encontraram uma associação entre DAT e UC, a maioria apresenta alguns viéses metodológicos principalmente relacionados aos grupos controles.^{11, 12, 13, 14, 15, 33} A prevalência nesses estudos de anticorpos antitireoidianos em pacientes com UC variou de 11,7% a 28,6%. A frequência relatada por alguns autores nos pacientes com UC foi semelhante à encontrada no presente trabalho (11,7%; 12,1%; 14% x 12%, respectivamente), porém essa semelhança não foi verificada em relação aos resultados encontrados nos grupos controles (5,6%, 3%, 3,7% x 9,82%, respectivamente). Nesses trabalhos os grupos controles não foram pareados de acordo com os pacientes com UC ou não foi composto um grupo controle e os autores utilizaram para comparação dados de estudos epidemiológicos. Isto pode ter levado à conclusão equívoca já que a prevalência de DAT é influenciada por diferenças regionais, principalmente em relação ao consumo de iodo.¹²⁶ Assim, o ideal é que se utilize um grupo controle constituído por sujeitos da mesma região. Além disto, DAT vem aumentando devido aos programas de iodação do sal, logo, a comparação de dados recentes com estudos epidemiológicos mais antigos poderia mostrar uma diferença de prevalência que não existe.⁷² Outro aspecto é que DAT é mais comum no sexo feminino e na faixa etária acima de 40 anos, como ocorre também na UC.^{3, 68, 69, 70, 71} Assim, comparar uma série de pacientes portadores de UC com dados de estudos epidemiológicos que contêm semelhante número de homens e mulheres e inclui várias faixas etárias pode levar a erros na interpretação dos dados. Além disto, outros autores utilizaram para a análise estatística diferentes critérios de presença de anticorpos antitireoidianos para os

pacientes com UC e controles (qualquer anticorpo positivo para o primeiro grupo e apenas ambos positivos para o segundo).¹⁴ Assim, se tivessem considerado o mesmo critério para os dois grupos, não haveria diferença estatística e, portanto, não se poderia concluir a favor de uma associação entre as duas doenças como foi feita.

Por outro lado, existem trabalhos onde foi encontrada uma associação entre DAT e UC que tiveram menos problemas metodológicos.^{16, 17, 18} Kullavanijaya e colaboradores demonstraram uma prevalência de anticorpos antitireoidianos em pacientes com UCI de 21% contra 9% no grupo controle.¹⁶ A frequência descrita por Verneuil e colaboradores foi de 26% e 3,3%, respectivamente e por Toubi e colaboradores, de 12% e 0%, respectivamente.^{17, 18} No primeiro foi encontrada semelhança com os nossos dados em relação ao grupo controle (9,82% em nosso trabalho e 9% no de Kullavanijaya e colaboradores). No entanto, no grupo de doentes com UC a prevalência foi bem maior que a descrita em nossa série de pacientes (21 x 12%, respectivamente).¹⁶ Por outro lado, Toubi e colaboradores relataram uma frequência semelhante à encontrada no presente estudo em relação aos portadores de UC, mas em seu grupo controle não houve um só caso de DAT.¹⁸

Outros autores descreveram uma prevalência muito pequena de DAT em pacientes com UC (1,14% e 2,0%).^{20, 21} Esses resultados podem ter sido subestimados, pois não se tem informação se ocorreram casos de positividade de anticorpos antitireoidianos sem comprometimento da produção hormonal, visto que todos os pacientes relatados com DAT tinham ambos, anticorpos positivos e disfunção tireoidiana. Além disto, esses estudos não foram designados especificamente para a pesquisa de DAT e por isso também não utilizaram um grupo controle para comparação. Apesar das considerações acima, seus resultados chamam a atenção para o fato de que é possível que, nem sempre, a frequência de DAT em pacientes com UC seja importante, visto que a prevalência encontrada é semelhante a da população geral.

Esta discrepância entre os achados dos diversos trabalhos se mantém quando foi analisada a frequência de UCI em pacientes com doença tireoidiana, na segunda fase do estudo. Espera-se, considerando a possibilidade de associação entre as duas doenças, que também se encontre mais casos de UCI entre pacientes com DAT do que naqueles com DNAT ou na população geral. No entanto, há apenas dois estudos anteriores ao nosso que avaliaram esta prevalência, tendo relatado resultados discrepantes.^{17, 22} No presente trabalho, não se encontrou maior frequência de UCI em pacientes com DAT quando comparados a pacientes com DNAT, concordando com o achado de ausência de relação entre essas doenças quando avaliou-se a presença de DAT em pacientes com UCI na primeira fase da pesquisa. Não foi utilizado para fins de comparação um grupo controle com uma amostra de sujeitos não acometidos por qualquer doença tireoidiana. Isto por considerar-se que o grupo controle composto por pacientes com DNAT é, do ponto de vista metodológico, mais adequado do que um grupo de pessoas saudáveis. Além disto, Lanigan e colaboradores relataram maior prevalência de UCI em pacientes com DAT do que em dois grupos controles: um de pacientes com doença tireoidiana sem auto-anticorpos e outro de pacientes sem doenças de tireóide, sugerindo que, quando ocorre, esta associação está relacionada à presença de auto-imunidade.²²

Assim, há uma grande diferença entre os dados encontrados por vários autores. Muitos fatores podem explicar essa discrepância. A metodologia empregada variou nos diversos trabalhos incluindo diferenças nos ensaios usados para dosagem de anticorpos antitireoidianos e nos valores de corte considerados para positividade dos mesmos, mesmo quando um único ensaio foi utilizado; definição de diferentes critérios diagnósticos para DAT e UC e, mais importante, composição dos grupos controles. Outro fato importante é que, como na presente pesquisa, não se avaliou em todos os trabalhos qual a percentagem de UCA entre todos os casos de UC. O'Donnell e colaboradores demonstraram que a associação entre UC e DAT

ocorre apenas em um seleto grupo de pacientes com um TSA positivo que os classifica como portadores de UCA.¹²⁴ Os mesmos encontraram anticorpos antitireoidianos positivos em 20% de 90 pacientes com UC e TSA positivo e em 4,34% de 92 pacientes com o teste negativo. Considerando o grupo como um todo (n=182), descreveram uma taxa de 12,08 %, próximo da prevalência encontrada em nosso trabalho.

Como toda doença auto-imune, provavelmente a UCA depende de fatores genéticos (genes de susceptibilidade, haplótipos de HLA) associados a fatores que gerariam a ativação do processo de auto-imunidade. Estes podem ser ambientais incluindo exposição a certos alimentos, agentes infecciosos, tipo de clima, estilo de vida e inúmeros outros, que são aqui apenas especulativos. Diferentes populações podem apresentar características genéticas e ambientais que predispõe a um maior número de UCA entre todos os casos de UC. Assim, nessas, provavelmente encontraremos também maior prevalência de DAT, mesmo considerando a amostra como um todo. Na nossa amostra e na de outros estudos onde não se pôde demonstrar associação entre as duas doenças, pode ter ocorrido que a maioria ou pelo menos grande parte dos pacientes não tenha qualquer indício de auto-imunidade em relação à sua doença de pele, como encontrado por O'Donnel. Desta forma, a probabilidade de se encontrar maior prevalência de DAT quando se estuda pacientes com UCI, dependeria do número de casos com UCA existentes. Se estes são poucos, a associação entre as duas doenças pode não ser verificada. Assim, o ideal é que na presente pesquisa tivesse sido investigada a presença de UCA entre os pacientes com UCI. Porém, o teste do soro autólogo, método mais simples para se detectar esses casos, tem suas limitações, especialmente quando feito por um observador não treinado como já relatado anteriormente.⁵⁸ Além disto, a possibilidade de que DAT esteja associada apenas com aqueles casos de UCA ainda necessita de confirmação por mais estudos já que alguns autores demonstraram que não ocorreu maior

número de UCA quando compararam um grupo de pacientes portadores de UCI com DAT e outro sem DAT.¹²⁷

Outro aspecto interessante é que, provavelmente, a presença isolada de autoimunidade não é o único fator que prediz uma associação entre as duas doenças. Alguns autores, por exemplo, encontraram alta taxa de UCA em pacientes com UC (43%), porém baixa prevalência de DAT (2%).²⁰ Destaca-se aqui também o trabalho de Bakos e Hillander, que analisando pacientes com UCA com e sem DAT, encontraram uma frequência de infecção por *Helicobacter pylori* de 90,9% contra 46,7%, respectivamente.¹²⁸ A cepa com o antígeno de 120 KDa CagA também foi mais prevalente no grupo com DAT. Acredita-se que essa cepa de *Helicobacter pylori*, por produzir uma peroxidase muito semelhante à tireoperoxidase, pode levar a autoimunidade tireoidiana por um mecanismo de mimetismo molecular. Assim, alguns pacientes com UCA, teriam maior prevalência de anticorpos antitireoidianos se também fossem expostos a determinadas cepas de *Helicobacter pylori*. Apesar de ser um único trabalho e haver a necessidade de outros estudos para confirmar estes achados, os resultados encontrados apontam para a possibilidade de que vários fatores, a maioria provavelmente desconhecidos, possam contribuir para diferentes associações ou prevalências de DAT entre pacientes com UC.

Outra questão a ser levantada é a alta frequência de anticorpos antitireoidianos no grupo controle encontrada em nosso trabalho, diferente da maioria dos relatos de outros autores.^{11, 14, 17, 18} Ressaltando as críticas já realizadas quanto à composição dos grupos controles em alguns destes estudos, a alta prevalência de DAT no nosso grupo pode ter ocorrido devido a maior proporção de mulheres em relação aos homens. No entanto, também pode ter sido influenciada pelo aumento progressivo da incidência de DAT devido ao maior consumo de iodo pela população, como já relatado acima.⁷² Isto também seria um dos fatores que poderiam explicar os resultados encontrados no presente estudo. Ora, se duas doenças

podem ocorrer juntas como UC e DAT, ligadas por um mecanismo imunopatogênico comum, um fator ambiental diferente que favoreça à maior incidência de apenas uma, poderia diminuir o grau de associação entre as duas doenças. Assim, se DAT vem aumentando devido à maior ingestão de iodo e este fator não tem relação com o desencadeamento da urticária, mais pacientes poderão apresentar DAT sem urticária.

Um aspecto que ainda deveria ser discutido em relação aos nossos resultados é que nossa amostra pode ser considerada pequena quando comparada à de alguns estudos. No entanto, pela análise estatística os valores de p apresentaram-se claramente não significativos. Logo, é possível que precisaríamos de uma amostra bem maior para encontrar uma significância estatística, caso ela ocorra e não tenha sido demonstrada pelo presente trabalho, porém, provavelmente, sem importância do ponto de vista prático (significância clínica).

Assim, alguns fatores podem ser mais importantes na indução de DAT, outros na indução de UCA e ainda outros, podem contribuir para esta associação quando uma das doenças, UC ou DAT, já estiver presente, contribuindo para a grande discrepância entre os dados encontrados na literatura.

Outro achado interessante é a ausência de diferença entre algumas variáveis (valor de IgE total, idade, presença de angioedema, história familiar e pessoal de doença auto-imune, tempo de evolução da urticária) entre um subgrupo de pacientes com UCI com anticorpos ou disfunção tireoidiana e outro sem qualquer doença tireoidiana. Algumas destas variáveis como presença de angioedema e maior tempo de evolução da UCI caracterizam casos mais graves da doença.³ Nossos resultados não reforçam o relato de alguns autores que acreditam que a associação com DAT pode estar relacionada à maior gravidade da UC.¹⁸ Além disto, ao contrário do que é esperado, não houve relação entre história pessoal e familiar de auto-imunidade entre os subgrupos analisados. Nível de IgE total foi estatisticamente igual nos dois grupos, como já esperado, já que reação alérgica é causa rara de UCI e não há relatos de

associação com DAT. Estes resultados, no entanto, são de difícil interpretação devido ao número muito pequeno de pacientes, principalmente no subgrupo com doença tireoidiana.

7. CONCLUSÃO

- Não houve relação entre DAT e UCI na população estudada, não se justificando a dosagem rotineira de anticorpos antitireoidianos em portadores de UCI.

- Não houve diferença entre portadores de UCI com DAT e portadores de UCI sem DAT quanto ao nível de IgE total, idade, presença de angioedema, tempo de evolução da urticária, história pessoal e familiar de doenças auto-imunes, sugerindo que a presença de DAT não é indicativa de características específicas em um grupo de pacientes com UCI e não influencia na sua evolução.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou resultados contrários à maioria dos encontrados na literatura. Assim, sugerimos que trabalhos com amostras maiores e com metodologias consideradas melhores como um estudo tipo coorte sejam realizados pra confirmar estes dados. Além disto, é importante estratificar os pacientes com UCI em um grupo com urticária auto-imune e outro com urticária não auto-imune. Isto nos permitiria confirmar se a relação entre urticária e DAT ocorre apenas nos casos com UCA.

REFERÊNCIAS

1. VERBOV, J. No Laughing Matter (poem). **British Journal of Dermatology**, London, v. 136, n. 2, p. 300, Feb. 1997.
2. ZUBERBIER, T. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. **Allergy**, Copenhagen, v. 61, n.3, p. 316-320, Mar. 2006.
3. DIBBERN, D. A.; DRESKIN, S. C. Urticaria and Angioedema: an overview. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 24, n. 2, p. 141-162, May. 2004.
4. GREAVES, M. W. Pathophysiology of Chronic Urticaria. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 127, n.1, p.3-9, Jan. 2002.
5. FOX, R. W. Chronic urticaria: Mechanisms and Treatment. **Allergy and Asthma Proceedings**, [S.l.], v. 22, n. 2, p. 97-100, Mar./Apr. 2001.
6. SABROE, R. A.; GREAVES, M. D. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. **Archives Dermatology**, Chicago, v.133, n. 8, p.1003-1008, Aug. 1997.
7. POON, E. et al. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. **British Journal of Dermatology**, London, v. 140, n. 4, p. 667-671, Apr. 1999.
8. O'DONNELL, B. F. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. **British Journal of Dermatology**, London, v. 136, n. 2, p. 197-201, Feb. 1997.
9. STAUMONT-SALLÉ, D.; PIETTE, F.; DELAPORTE, E. Etiological diagnosis and treatment of chronic urticaria. **La Revue de Médecine Interne**, France, v. 24, n. 1, p. 34-44, Jan. 2003.
10. MATEUS, C. Treatment of chronic idiopathic urticaria unresponsive to type 1 antihistamines in monotherapy. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, Paris, v. 130, n. 1, p. 1S129-144, May. 2003. Numéro especial.
11. LEZNOFF, A. et al. Association of Chronic Urticaria and Angioedema with Thyroid Autoimmunity. **Archives Dermatology**, Chicago, v. 119, n. 8; p. 636-40, Aug. 1983.
12. LEZNOFF, A.; SUSSMAN, G. L. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 84, n.1, p. 66-71, July. 1989.
13. COLLET, E. et al. Urticaire Chronique et Pathologie Thyroïdienne Auto-Imune. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, Paris, v.122, n. 6-7, p. 413-416, Mar. 1995.
14. TURKTAS, I. et al. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. **International Journal of Dermatology**, Philadelphia, v. 36, n. 3, p. 187-190, Mar. 1997.

15. ZAULI, D. et al. Thyroid Autoimmunity in Chronic Urticaria. **Allergy and Asthma Proceedings**, [S.l.], v. 22, n. 2, p. 93-95, Mar./Apr. 2001.
16. KULLAVANIJAYA, P. et al. Prevalence of Thyroid Antibodies in Thai Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. **Journal of the Medical Association of Thailand**, Bangkok, v. 85, n. 8, p. 901-906, Aug. 2001.
17. VERNEUIL, C. L. et al. Association between Chronic Urticaria and Thyroid Autoimmunity: A Prospective Study Involving 99 Patients. **Dermatology**, Basel, v. 208, n. 2, p. 98-103, Oct. 2004.
18. TOUBI, E. et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n. 8, p. 869-873, Aug. 2004.
19. LEVY, Y. et al. Chronic Urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*, London, v.88, n. 6, p. 517-519, June. 2003
20. NETTIS, E. et al. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. **British Journal of Dermatology**, London, v. 148, n. 3, p. 501-506, Mar. 2003.
21. PIGATTO, P. D.; VALSECCHI, R. H. Chronic urticaria: a mystery. **Allergy**, Copenhagen, v. 55, n. 3, p. 306-308, .Mar. 2000.
22. LANIGAN, S. W.; SHORT, P.; MOULT, P. The association of Chronic urticaria and Thyroid Autoimmunity. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 12, n. 5, p. 334-338, Sept. 1987.
23. WEETMAN, A. P.; DE GOOT, L. J. Autoimmunity to the Thyroid Gland Last. In: De Groot, L. J.: **The Thyroid and its diseases**. Chapter 7. Disponível em <<http://www.thyroidmanager.org/Chapter7/7-frame.htm>> 28/10/2006.
24. HEGEDUS, L.; HEIDENHEIM, M.; GERVIL, M.; HJALGRIM, H.; HOIER-MADSEN, M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. **Acta Dermato-Venereologica**, Stockholm, v. 74, n.2, p. 120-123, Mar. 1994.
25. BUYSSCHAERT, M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. **Acta Gastroenterologica Belgica**, Bruxellas, v.66, n.3, p. 237-40, July/Sept. 2003.
26. KORDONOURI, O. et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 25, n. 8; p. 1346-1350, Aug. 2002.
27. BRIGHT, G. M. et al. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases, **The Journal of Pediatrics**, [S.l.], v. 100, n.1, p. 8-14, Jan. 1982.
28. EISENBARTH, G. S.; GOTTLIEB, P.A. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 350, n.20, p. 2068-2079, May. 2004.

29. WEETMAN, A. P. Association Of Autoimmune Thyroiditis With Other Autoimmune Diseases. **Hot Thyroidology**, n. 1, Aug. 2004. Disponível em: <http://www.hotthyroidology.com/editorial_134.html>. 25/09/2006.
30. SABROE, R. A.; GREAVES, M. W. Chronic idiopathic with functional autoantibodies: 12 years on. **British Journal of Dermatology**, London, v. 154, n. 5, p. 813-819, May. 2006.
31. RUMBYRT, J. S.; KATZ, J. L.; SCHOCKET, A. L. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 96, n. 6, p. 901-905, Dec. 1995.
32. AVERSANO, M. et al. Improvement of chronic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? **Allergy**, Copenhagen, v. 60, n. 4, p. 489-493, Apr. 2005.
33. GOLD, E. B. case-control studies and their application to Endocrinology. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 1-15, Mar. 1997.
34. CRIADO, P. R. et al. Urticária. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80,n.6,2006. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/artigo.php?artigo_id=91>. 11/11/2006.
35. ZUBERBIER, T. Urticária. **Allergy**, Copenhagen, v. 58, n. 12, p. 1224-1234, Dec. 2003.
36. SHEIKN, J. Urticária. **Emedicine**, Nov. 2004 Disponível em: <<http://www.emedicine.com/med/topic3014.htm>> 11/11/2006.
37. CAMPION, R.H. et al. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. **British Journal of Dermatology**, London, v. 81, n. 8, p. 588-587, Aug. 1969.
38. GREAVES, M. W. Chronic idiopathic urticaria. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, Hagerstown, v. 3, n.5, p. 363-368, Oct. 2003.
39. ZUBERBIER, T. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. **Allergy**, Copenhagen, v. 61, n.3, p. 321-331, Mar. 2006.
40. CRIADO, R. F. J. et al. Urticária e doenças sistêmicas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 45, n.4, p. 349-356, Sept./Dec. 1999.
41. LIUTU, M. et al. Etiologic aspects of chronic urticaria. **International Journal of Dermatology**, Philadelphia, v. 37, n. 7, p. 515-519, July. 1998.
42. GRATTAN, C. E. H. Autoimmune urticaria. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 24, n. 2, p. 163-181, May. 2004.

43. PARSONS, M. E.; RUSSO, G. G.; MILLIKAN L. E. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. **International Journal of Dermatology**, Philadelphia, v. 35, n. 2, p. 77-81, Feb. 1996.
44. CRUBIER, B. Urticaria and Hepatitis. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, Totowa, v.30, n.1, p. 25-29, Feb. 2006.
45. YELL, J. A.; MBUAGBAW, J.; BURGE, S. M. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. **British Journal of Dermatology**, London, v. 135, n. 3, p. 355-362, Sept. 1996.
46. ZUBERBIER, T. The role of Allergens and Pseudoallergens in Urticaria. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, Malden, v. 6, n. 2, p. 132-134, Nov. 2001.
47. SANCHEZ-BORGES, M.; CAPRILES-HULETT, A.; CABALLERO-FONSECA, F. NSAID-induced and angioedema: a reappraisal of its clinical management. **American Journal of Clinical Dermatology**, [S.l.], v. 3, n. 9, p. 599-607, Apr. 2002.
48. BINDSLEV-JENSEN, C. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n.7, p. 69-67, July. 2004.
49. O'DONNELL, B. F. et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. **British Journal of Dermatology**, London, v. 140, n. 5, p. 853-858, May. 1999.
50. CHAPLIN, D. D. Overview of the human immune response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 117, n. 2, p. S430-435, Feb. 2006. Supplement Mini-Primer.
51. BAXI, S.; DINAKAR, C. Urticaria and Angioedema. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 353-367, May. 2005.
52. HEIN, R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. **Allergy**, Copenhagen, v. 57, n. s75, p. 19-24, Dec. 2002. Supplement.
53. HAAS, N.; HERMES, B.; HENZ, B. M. Adhesion Molecules and Cellular Infiltrate: Histology of Urticária. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, Malden, v. 6, n. 2, p. 137-138, Nov. 2001.
54. SABROE, R. A. et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticária: comparison of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 103, n. 3 Pt 1, p. 484-493, Mar. 1999.

55. GRATTAN, C. E. H. et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. **British Journal of Dermatology**, London, v. 114, n. 5, p. 583-90, May. 1986.
56. GRATTAN, C. E. H. et al. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 21, n.6, p. 695-704, Nov. 1991.
57. HIDE, M. et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 328, n. 22, p.1599-1604, June. 1993.
58. SABROE, R. A. et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. **British Journal of Dermatology**, London, v. 140, n. 3, p. 446-452, Mar. 1999.
59. SOUNDARARAJAN, S. et al. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 115, n. 4, p. 815-821, Apr. 2005.
60. ASERO, R. et al. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 31, n. 7, p. 1105-1110, July. 2001.
61. HORN, M. P. et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-FcεRIα autoantibodies? **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, Bethesda, v. 15, n. 12, p. 2268-2274, Oct. 2001.
62. SABROE, R. A. et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 110, n. 3, p. 492-499, Sept. 2002.
63. WEETMAN, A. P. Graves' Disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 343, n. 17, p. 1236-1248, Oct. 2000.
64. PRABHAKAR, B. S.; BAHN, R. S.; SMITH, T. J. Current perspective on the Pathogenesis of Graves' disease and Ophthalmopathy. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 24, n. 6, p. 802-835, Dec. 2003.
65. DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. Chronic Autoimmune Thyroiditis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 2, p. 99-107, July. 1996.
66. BAGCHI, N.; BROWN, T. R.; PARISH, R. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in a urban US community. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 150, n.4, p. 785-787, Apr. 1990.
67. SAWIN, C. T. et al. The aging thyroid: thyroid deficiency in Framingham Study. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 145, n.8, p. 1386-1388, Aug. 1985.

68. TUNBRIDGE, W. M. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 7, n.6, p. 481-493, Dec. 1977.
69. KNUDSEN, N. et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 51, n.3, p. 361-367, Sept. 1999.
70. BJØRO, T. et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, n. 5, p. 639-647, Nov. 2000.
71. HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 87, n. 2, p. 489-499, Feb. 2002.
72. TENG, W. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 26, p. 2783-2793, June. 2006.
73. VANDERPUMP, M. P. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 43, n.1, p. 55-68, July. 1995.
74. PRUMMEL, M. F.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, W. M. The environment and autoimmune thyroid diseases. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 150, n. 5, p. 605-618, May. 2004.
75. BRIX, T. H.; KYVIK, K. O.; HEGEDUS, L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 85, n. 2, p. 536-539, Feb. 2000.
76. ROSE, N. R. et al. Linking Iodine with Autoimmune Thyroiditis. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, n. s5, p.749-752. Oct. 1999. Supplement.
77. TOMER, Y.; DAVIES, T. F. Infection, Thyroid Disease and Autoimmunity. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 14, n. 1, p.107-120, Feb. 1993.
78. SRINIVASAPPA, J. et al. Virus-induced thyroiditis. **Endocrinology**, Baltimore, v. 122, n. 2, p.563-566, Feb.1988.
79. ONODERA, T.; AWAYA, A. Anti-thyroglobulin antibodies induced with recombinant reovirus infection in BALB/c mice. **Immunology**, Oxford, v. 71, n. 4, p. 581-585, Dec. 1990.
80. NIEBURG, P. I.; GARDNER, L. I. Thyroiditis and congenital rubella syndrome. Letter. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.89, n. 1, p. 156-156, July.1976.

81. NAGASAKA, A. et al. Reverse transcriptase is elevated in the thyroid tissue from Graves' disease patients. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v.53, n. 2, p. 155-159, Aug. 2000.
82. HEYMA, P.; HARRISON, L. C.; ROBINS-BROWNE, R. Thyrotrophin (TSH) binding sites on *Yersinia enterocolitica* recognized by immunoglobulins from humans with Graves' disease. **Clinical and Experimental Immunology**, London, v. 64, n. 2, p. 249-254, Feb. 1986.
83. HILL, B. L.; ERLANGER, B. F. Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor raised by an autoantiidiotypic protocol and their relationship to monoclonal autoantibodies from Graves' patients. **Endocrinology**, Baltimore, v. 122, n. 6, p. 2840-2850, June. 1988.
84. KALDERON, A. E.; BOGAARS, H. A. Immune complex deposits in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. **American Journal of Medicine**, New York, v. 63, n. 5, p. 729-734, Nov. 1977.
85. RATANACHAIYAYONG, S. et al. Heat shock protein 70 (HSP 70) and complement C4 genotypes in patients with hyperthyroid Graves' disease. **Clinical and Experimental Immunology**, London, v. 84, n. 1, p. 48-52, Apr. 1991.
86. BOTTAZO, G. F.; PUJOL-BORREL, R.; HANAFUSA, T. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. **The Lancet**, London, v. 12, n. 2, p. 1115-1119, Nov. 1983.
87. NEUFELD, D. S.; PLATZER, M.; DAVIES, T. F. Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells. **Endocrinology**, Baltimore, v. 124, n. 1, p. 543-545, Jan. 1989.
88. PRUMMEL, M. F.; LAURBERG, P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 13, n. 6, p. 547-551, June. 2003.
89. VIAL, T.; DESCOTES, J. Immune-mediated site-effects of cytokines in humans. **Toxicology**, Amsterdam, v. 105, n. 1, p. 31-57, Dec. 1995.
90. GILQUIN, J. et al. Delayed occurrence of Graves's disease after immune restoration with HAART. Highly active antiretroviral therapy. **The Lancet**, London, v. 12, n. 352 (9144), p. 1907-1908, Dec. 1998.
91. HANSEN, P. B.; JOHNSEN, H. E.; HIPPE, E. Autoimmune hypothyroidism and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.50, n. 3, p. 183-184, Mar. 1993.
92. TRIP, M. D.; WIERSINGA, W.; PLOMP, T. A. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. **American Journal of Medicine**, New York, v. 91, n. 5, p. 507-511, Nov. 1991.

93. COLES, A. J. et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. **The Lancet**, London, v. 13, n. 354 (9191), p. 1691-1695, Nov. 1999.
94. WINSA, B. et al. Stressful life events and Graves's disease. **The Lancet**, London, v. 14, n. 338 (8781), p. 1475- 1479, Dec. 1991.
95. PHILLIPS, D. I. et al. Is birth weight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. **Thyroid**, New York, v. 12, n. 5, p. 377-380, May. 2002.
96. VESTERGAARD, P. Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 146, n. 2, p. 153-161, Feb. 2002.
97. KLINTSCHAR, M. et al. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 86, n. 6, p. 2494- 2498, June. 2001.
98. TOMER, Y.; DAVIES, T. F. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From gene mapping to gene Function. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 24, n. 5, p. 694-717, Oct. 2003.
99. FARID, N. R. et al. The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 17, n. 3, p. 265-268, Mar. 1981.
100. MOENS, H. et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-DRw3. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 299, n. 3, p. 133-134, July. 1978.
101. FARID, N. R.; STONE, E.; JOHNSON, G. Graves' disease and HLA:clinical and epidemiologic associations. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 13, n. 6, p. 535-544, Dec. 1980.
102. BAN, Y. et al. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 57, n. 1, p. 81-88, July. 2002.
103. ZALETEL, K. et al. Thyroid antibody production is influenced by exon 1 and promoter CTLA-4 polymorphisms in patients with Hashimoto's thyroiditis. **International Journal of Immunogenetics**, local, v. 33, n. 2, p. 87-91, Apr. 2006.
104. YANAGAWA, T. et al. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 80, n. 1, p. 41-45, Jan. 1995.
105. KINJO, Y. et al. Remission of Grave's hyperthyroidism and A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 87, n. 6, p. 2593-2596, June. 2002.

106. WEETMAN, A. P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 148, n. 1, p. 1-9, Jan. 2003.
107. WEETMAN, A. P.; AJJAN, R. A. Cytocines and Autoimmune Thyroid Disease. **Hot Thyroidology**, n. 1, June. 2002. Disponível em: < http://www.hotthyroidology.com/editorial_134.html > 07/11/2006.
108. ENDO, T. et al. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 228, n. 1, p. 199-202, Nov. 1996.
109. CHIOVATO, L. et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicidade in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 77, n. 6, p. 1700-1705, Dec. 1993.
110. KOHNO, Y. et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: Differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activity. **Clinical and Experimental Immunology**, London, v. 85, n. 3, p. 459-463, Sept. 1991.
111. KONISHI, J. et al. Primary mixedema with TSH-binding inhibitor immunoglobulins. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 103, n. 1, p. 26-31, July. 1985.
112. ORGIAZZI, J. Anti-receptor antibodies in clinical practice. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 339-355, June. 2000.
113. ADAMS, D. D. The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in serum of some thyrotoxic patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 18, n. 7, p. 699-712, July. 1958.
114. SMITH, B. R.; HALL, R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. **The Lancet**, London, v. 2, n. 7878, p. 427-431, Aug. 1974.
115. YAMAZAKI, H. et al. Apoptosis and the thyroid: the biology and potential implications for thyroid disease. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, Philadelphia, v. 7, n. 5, p. 260-264, Oct. 2000.
116. DEFRANCO, S. et al. Defective function of Fas in patients with type 1 diabetes associated with other autoimmune diseases. **Diabetes**, New York, v. 50, n. 3, p. 483-488, Mar. 2001.
117. RAPOPORT, B.; MACLACHLAN, S. M. Thyroid autoimmunity. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 108, n. 9, p. 1253-1259, Nov. 2001.
118. KUAN, N. B. S.; PASSARO, E. JR. Apoptosis: programmed cell death. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 133, n. 7, p. 773-775, July. 1998.

119. GIORDANO, C. et al. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 11, n. 3, p. 233-244, Mar. 2001.
120. BRETZ, J. D. et al. TRAIL death pathway expression and induction on in thyroid follicular cells. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 274, n. 33, p. 23627-23632, Aug. 1999.
121. WU, Z. et al. Perforin expression by thyroid-infiltrating T cells in autoimmune thyroid disease. **Clinical and Experimental Immunology**, London, v. 98, n. 3, p. 470-477, Dec. 1994.
122. DOUTRE, M. S. Chronic Urticaria and Thyroid Auto-Immunity. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, Totowa, v. 30, n. 1, p. 31-37, Feb. 2006.
123. DRESKIN, S. C.; ANDREWS, K. Y. The thyroid and urticaria. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, Hagerstown, v. 5, n. 5, p. 408-412, Oct. 2005.
124. O'DONNELL, B. F. et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. **British Journal of Dermatology**, London, v. 153, n. 2, p. 331-335, Aug. 2005.
125. WEETMAN, A. P. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 61, n. 4, p. 405-413, Oct. 2004.
126. PEDERSEN, I. B. et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 58, n. 1, p. 36-42, Jan. 2003.
127. VERMEULEN, C. Chronic urticaria, thyroiditis and autologous serum test. **Annales de Dermatologie et Venereologie**, Paris, v. 130, n.12, p. 1115-1118, Dec. 2003.
128. BAKOS, N.; HILLANDER, M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. **International Journal of Dermatology**, Philadelphia, v. 42, n. 8, p. 613-615, Aug. 2003.125

ANEXOS

Anexo 1- Ficha do paciente com Urticária Crônica :

No da Ficha:

Iniciais do nome:

Prontuário:

Idade:

Sexo: M F

Profissão:

Naturalidade:

Procedência:

Endereço:

Telefone:

História da urticária:

Data de início:

- Tempo de evolução: ___ dias / ___ meses/ ___ anos
- menor do que Número de recorrências/semana: maior do que 4
- até 48 Duração das lesões individualmente: maior do que 48 h
- Medicamentos em uso crônico ou recente:
 - antibióticos opiáceos AINE contrastes radiológicos
 - suplementos vitamínicos outros _____
- Fatores desencadeantes:
 - vibração água pressão calor frio exercício
 - alimentos (frutos do mar, chocolate, tomate, morango, melão, porco, queijo, cebola, ovos, leite, cenoura., outros)
 - stress
- Infecções recentes ou crônicas:
 - Pneumonia IVAS sinusite ITU Foco dentário Hepatite
 - H. pylory* parasitoses outras _____
- Doenças autoimunes (Graves, Vitiligo, DM 1, LES, AR, outras):
 - do paciente. Descrever quais: _____
 - familiar de 1º grau. Descrever quais: _____

Doença tireoidiana:

Exame físico:

Descrição das lesões: _____

- Angioedema presente ausente Articulações:
- Linfonodos presentes ausentes Abdome:
- Orofaringe:
- Pulmões:
- Seios paranasais:

Resultado dos exames:

TSH:

FT4:

T3 Total:

Anti-TPO:

Anti-Tg: --

Hemograma:

EAS:

TGO:

TGP:

VHS:

FAN:

FR:

EPF:

HBSAg:

Anti-HVC:

Diagnóstico da urticária :

Crônica: ___ etiologia conhecida

___ idiopática

Observações:

Anexo 2 – Ficha do paciente controle (grupo 2)

No da Ficha:

Iniciais do nome:

Idade:

Profissão:

Naturalidade:

Endereço:

Telefone:

Prontuário:

Sexo: M F

Procedência:

- Doenças auto-imunes (Graves, Vitiligo, DM 1, LES, AR, outras):

- do paciente. Descrever quais: _____

- familiar de 1º grau. Descrever quais: _____

Resultado dos exames:

TSH:

FT4:

T3 Total:

Anti-TPO:

Anti-Tg: --

Observações:

Anexo 3 – Ficha dos pacientes dos grupos 3 e 4

No da Ficha:
 Iniciais do nome: Prontuário:
 Idade: Sexo: M F
 Profissão:
 Naturalidade: Procedência:
 Endereço: Telefone:

História da urticária:

Data de início:

- Tempo de evolução: ___ dias / ___ meses/ ___ anos
- menor do que Número de recorrências/semana: > do que 4 < do que 4
- Duração das lesões individualmente: maior do que 48 h até 48h
- Medicamentos em uso crônico ou recente:
 antibióticos opiáceos AINE contrastes radiológicos
 suplementos vitamínicos outros _____

_Fatores desencadeantes:

vibração água pressão calor frio exercício
 alimentos (frutos do mar, chocolate, tomate, morango, melão, porco, queijo,
 cebola, ovos, leite, cenoura., outros)
 stress

- Infecções recentes ou crônicas:
 Pneumonia IVAS sinusite ITU Foco dentário Hepatite
 H. pylori parasitoses outras

Doenças autoimunes (Graves, Vitiligo, DM 1, LES, AR, outras):
 do paciente. Descrever quais:
 familiar de 1º grau. Descrever quais:

Diagnóstico da doença tireoidiana:

Exame físico:

Descrição das lesões: _____
 Angioedema presente ausente

Resultado dos exames:

TSH: Outros:
 FT4:
 T3 Total:
 Anti-TPO:
 Anti-Tg:

Diagnóstico da urticária :

Crônica: ___ etiologia conhecida

___ idiopática

Anexo 4 – Termo de consentimento do grupo 1.

Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Medicina
Projeto de Pesquisa – Pós-Graduação

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,
aceito participar do estudo sobre a comparação da prevalência de urticária crônica entre pacientes com doença tireoidiana autoimune e com doença tireoidiana não autoimune, conduzido pela Dra. Taciana Carla Maia Feibelman (3237-6032), Dr. Paulo Tannús Jorge (3236-3213) e Dra. Sônia Antunes de Oliveira Mantese (3218-2246), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (3239-4131) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Como parte do estudo aceito submeter-me, caso já não realizada, à coleta de sangue para dosagem de anticorpos antitireoidianos, TSH, T4 livre e, se necessário, T3 total, hemograma, IGE total, TGO, TGP, VHS, fator reumatoide, FAN; coleta de fezes para exame parasitológico e de urina para exame sumário.

Recebo a garantia de que:

- os dados derivados do estudo são confidenciais;
- tenho liberdade de retirar-me em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo no que se refere ao meu atendimento;
- serei informado de qualquer mudança no procedimento do estudo;
- os resultados poderão ser apresentados em congressos e revistas médicas, sempre respeitando os princípios éticos e os dados não permitirão a identificação dos pacientes.

Assino o presente documento em duas vias, sendo que uma ficará comigo e uma com o pesquisador.

Ass: _____

Uberlândia, _____

Anexo 5 – Termo de consentimento do grupo 2.

Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Medicina
Projeto de Pesquisa – Pós-Graduação

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,
aceito participar do estudo sobre a prevalência de doença tireoidiana auto-imune em pacientes com urticária crônica, conduzido pela Dra. Taciana Carla Maia Feibelman (3237-6032), Dr. Paulo Tannús Jorge (3236-3213) e Dra. Sônia Antunes de Oliveira Mantese (3218-2246), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (3239-4131) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Como parte do estudo aceito submeter-me, caso já não realizada, à coleta de sangue para dosagem de anticorpos antitireoidianos, TSH, T4 livre e , se necessário, T3 total.

Recebo a garantia de que:

- os dados derivados do estudo são confidenciais;
- tenho liberdade de retirar-me em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo no que se refere ao meu atendimento;
- serei informado de qualquer mudança no procedimento do estudo;
- os resultados poderão ser apresentados em congressos e revistas médicas, sempre respeitando os princípios éticos e os dados não permitirão a identificação dos pacientes.

Assino o presente documento em duas vias, sendo que uma ficará comigo e uma com o pesquisador.

Ass: _____

Uberlândia, _____

Anexo 6 – Termo de consentimento dos grupo 3 e 4.

Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Medicina
Projeto de Pesquisa – Pós-Graduação

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____ ,
aceito participar do estudo sobre a prevalência de urticária crônica em pacientes com doença tireoidiana auto-imune e em pacientes com doença tireoidiana não auto-imune, conduzido pela Dra. Taciana Carla Maia Feibelman (3237-6032), Dr. Paulo Tannús Jorge (3236-3213) e Dra. Sônia Antunes de Oliveira Mantese (3218-2246), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (3239-4131) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Como parte do estudo aceito submeter-me, caso já não realizada, à coleta de sangue para dosagem de anticorpos antitireoidianos, TSH, T4 livre e , se necessário, T3 total.

Recebo a garantia de que:

- os dados derivados do estudo são confidenciais;
- tenho liberdade de retirar-me em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo no que se refere ao meu atendimento;
- serei informado de qualquer mudança no procedimento do estudo;
- os resultados poderão ser apresentados em congressos e revistas médicas, sempre respeitando os princípios éticos e os dados não permitirão a identificação dos pacientes.

Assino o presente documento em duas vias, sendo que uma ficará comigo e uma com o pesquisador.

Ass: _____

Uberlândia, _____