

Múltiplas comorbidades em pacientes com urticária crônica espontânea de longa duração☆☆☆



Prezado Editor,

A urticária crônica espontânea (UCE) é doença de pele causada por mastócitos, sendo a degranulação dos mastócitos desencadeada pela ativação de vários receptores em sua superfície. O complexo IgE-FcεRI parece estar envolvido na etiologia autoimune da UCE, por meio da presença de IgG anti-FcεRI/anti-IgE ou IgE contra autoalérgenos, mas muitos outros receptores podem induzir a degranulação de mastócitos – por exemplo, o *Mas-Related G-Protein-Coupled Receptor X2 (MRGPRX2)*.¹⁻³

Vários tipos de comorbidades estão associados à UCE, e muitas vezes levam a pior prognóstico. Uma das comorbidades mais comuns é a doença autoimune. A UCE, por si só considerada doença autoimune, está associada principalmente à doença autoimune da tireoide, e a alta prevalência de doenças autoimunes em pacientes com UCE corrobora essa hipótese. Outras comorbidades frequentemente associadas à UCE são alterações psicológicas, doenças infecciosas (incluindo infecções, bactérias e parasitas) e síndrome metabólica (SM).³⁻⁷

Esse estudo retrospectivo e observacional avaliou a associação entre UCE de longa duração e a ocorrência de múltiplas comorbidades em pacientes acompanhados (um ano ou mais) em um centro terciário – UCARE –, entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020.

Os pacientes foram classificados de acordo com a duração da UCE: 1 a 2 anos; 3 a 5 anos; 6 a 10 anos; e 11 ou mais anos. Os grupos foram avaliados quanto aos dados demográficos, angioedema e refratariedade aos anti-histamínicos. As comorbidades avaliadas foram alterações gastrointestinais, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, doenças autoimunes da tireoide, doenças respiratórias e transtornos psicológicos.

A SM compreende uma constelação de fatores de risco para doenças cardiovasculares, que inclui intolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão e obesidade central.⁸ Para que os pacientes com UCE preenchessem os critérios para SM, era necessário apresentar pelo menos três dos quatro componentes da SM.

Foram incluídos 173 pacientes com UCE, dos quais 86,1% eram mulheres, com média de idade de 49,8 anos. Angioedema foi relatado por 112 pacientes (64,7%); UCE exacerbada por AINEs foi observada em 71 pacientes (41,0%), e 45 pacientes (26,0%) eram refratários aos anti-histamínicos

(quatro vezes/dia). Quando os pacientes com UCE foram classificados de acordo com o tempo da doença, 28 (16,2%) tinham um ou dois anos de UCE; 51 pacientes (29,5%), três a cinco anos de UCE; 37 (21,4%) tinham UCE entre seis e dez anos; e 57 pacientes (32,7%) tinham 11 anos ou mais da doença. As características gerais podem ser vistas na **tabela 1**.

Não houve diferença estatística em relação à idade atual dos pacientes nesses diferentes grupos (de acordo com a duração da UCE), embora a idade de início da UCE tenha sido menor para os pacientes com UCE de longa duração, e esses pacientes mais frequentemente apresentavam múltiplas comorbidades, incluindo os componentes da SM ($p < 0,05$).

Oito comorbidades foram avaliadas neste estudo, e a frequência delas em um mesmo paciente variou de 0 a 6 comorbidades (**fig. 1**). As comorbidades mais frequentes foram doenças respiratórias (rinite e/ou asma), em 82 pacientes (47,4%), seguido de hipertensão arterial sistêmica, em 54 pacientes (31,2%) e dislipidemia, em 38 pacientes (22%). Houve correlação entre a duração da UCE e a frequência de comorbidades, $r^2 = 0,043$; $p = 0,007$ (**fig. 2**).

Pacientes com UCE refratária a anti-histamínicos apresentaram maior frequência de angioedema, doenças gastrointestinais e obesidade, em comparação aos pacientes responsivos a anti-histamínicos (77,8% *versus* 60,2%, $p = 0,045$; 28,9% *versus* 13,3%, $p = 0,017$; e 26,7% *versus* 16,4%, $p = 0,039$, respectivamente).

No presente estudo, 16 pacientes (9,2%) apresentaram doença autoimune associada à UCE, frequência maior do que a observada na população geral (em torno de 5%).⁶ Entre os 16 pacientes, a doença autoimune da tireoide estava presente 87,5% deles. No entanto, não foi encontrado aumento em sua frequência com maior duração da UCE ou maior gravidade da doença. Uma explicação poderia ser o fato de que a média de idade nos grupos do presente estudo, de acordo com o tempo de UCE, foi semelhante (média de 49,8 anos), reforçando que a frequência de doenças autoimunes aumenta com a idade.⁴

Múltiplas comorbidades estão associadas a má qualidade de vida; pacientes estão em maior risco de desfechos clínicos graves. A UCE é hoje considerada doença sistêmica inflamatória de baixo grau. O mecanismo fisiopatológico proposto seria a ativação constante ou contínua de mastócitos observada em pacientes com UCE não controlada. Além do mecanismo autoimune descrito para ativação de mastócitos em pacientes com UCE, vários outros fatores mantêm ou pioram a ativação de mastócitos.^{9,10} Em nosso estudo, três componentes ou mais da SM foram observados com maior frequência em pacientes com seis anos ou mais de UCE, em comparação com aqueles pacientes com um a cinco anos de doença (15,9% *versus* 1,3%, $p < 0,001$). O componente mais comum da SM foi a hipertensão arterial (31,2% de 173 pacientes), e cerca de 10% de 173 pacientes tinham pelo menos três componentes.

O presente estudo mostrou que pacientes com UCE de início precoce e de longa duração apresentavam mais frequentemente comorbidades, incluindo três ou mais componentes da SM. O presente estudo observou que quase metade dos participantes apresentava pelo menos um componente da SM. Três ou mais componentes da SM tiveram

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.03.004>

☆ Como citar este artigo: Agondi RC, Argôlo PN, Mousinho-Fernandes M, Gehlen B, Kalil J, Motta AA. Multiple comorbidities in patients with long-lasting chronic spontaneous urticaria. *An Bras Dermatol.* 2023;98:93–6.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatite Alérgica, Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Tabela 1 Características gerais dos pacientes com UCE de acordo com a duração da doença

Características gerais	Duração da UCE				p
	1 e 2 anos	3 e 5 anos	6 e 10 anos	11 ou mais anos	
Sexo: feminino	75,0	86,3	89,2	89,5	NS
Idade atual (a; média, DP)	47,9	46,9	50,3	52,8	NS
Idade de início da UCE (a; média, DP)	46,2	43,1	42,5	33,2	< 0,001
Duração da UCE	1,8	4,1	7,8	19,5	n.a.
CindU (%)	32,1	33,3	43,2	31,6	NS
Angioedema (%)	46,4	70,6	62,6	70,2	NS
UC exacerbada por AINEs (%)	10,7	43,1	43,2	52,6	0,002
Refratariedade aos anti-histamínicos (%)	14,3	23,5	24,3	35,1	NS

Teste de Kruskal-Wallis para idade atual e idade de início da UCE.

Análise por χ^2 para sexo, CindU, angioedema, UC exacerbada por AINEs e refratariedade a anti-histamínicos.

UCE, urticária crônica espontânea; DP, desvio padrão; a, ano; n.a., não aplicável; CindU, urticária crônica induzida; AINEs, anti-inflamatórios não-esteroides.

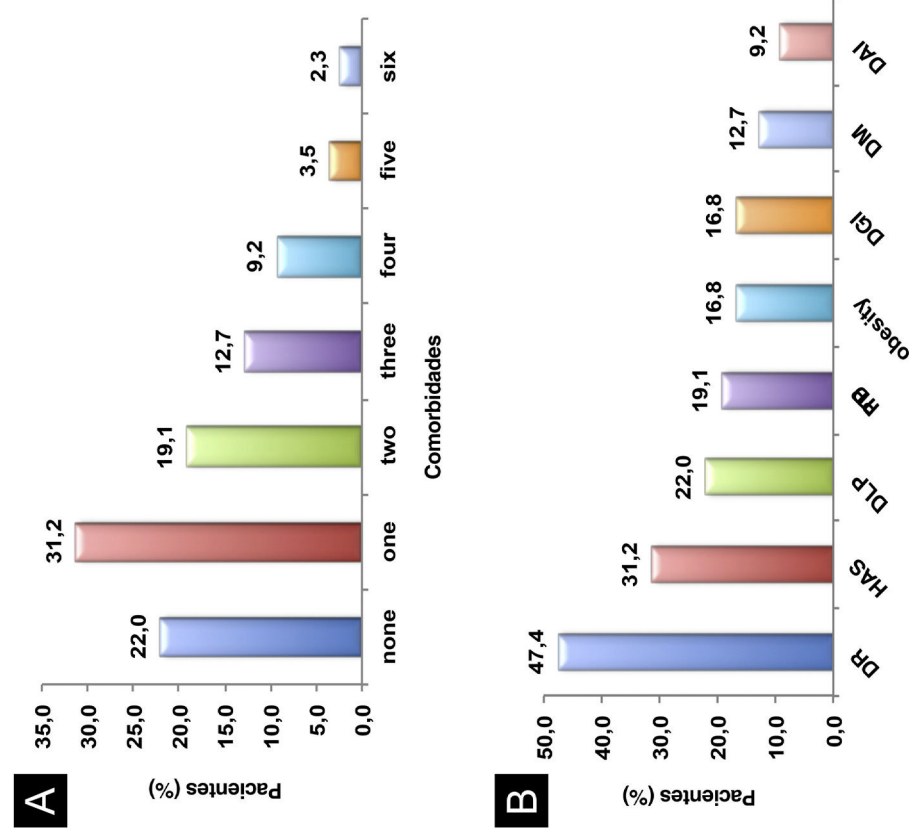


Figura 1 Comorbidades. (A) Coprevalência de comorbidades (0 a 6) no mesmo paciente. (B) Frequência de cada comorbidade em pacientes com urticária crônica espontânea. DR, doenças respiratórias; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DLP, dislipidemia; TP, transtornos psiquiátricos; DGI, doenças gastrointestinais; DM, diabetes mellitus; DAI, doenças autoimunes.

maior frequência estatisticamente significativa em pacientes com UCE com duração de seis ou mais anos. A UCE de longa duração e, provavelmente, doença não controlada, poderia evoluir com múltiplas comorbidades, sugerindo que o controle completo e precoce da UCE seria essencial para evitar esse desfecho. Esses resultados precisam de mais

pesquisas prospectivas para destacar a importância da UCE como doença inflamatória de baixo grau. Os resultados do presente estudo sugeriram associação entre UCE de longa duração e SM, mas estudos de caso-controle seriam essenciais para confirmar essas conclusões, incluindo ainda um número maior de participantes.

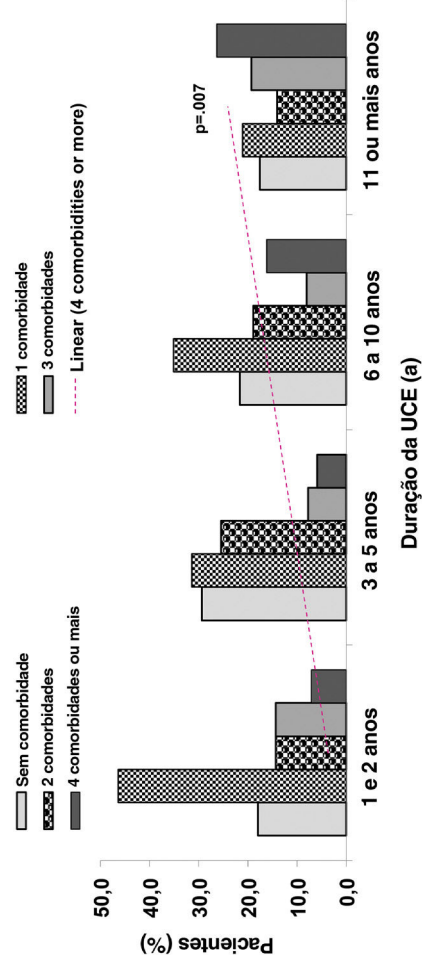


Figura 2 Frequência de comorbidades de acordo com a duração da urticária crônica espontânea. UCE, urticária crônica espontânea; a, ano; teste χ^2 , $p=0,007$.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Rosana Câmara Agondi: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Paula Natassya Argolo: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Mariana Mousinho-Fernandes: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Bruna Gehlen: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Jorge Kalil: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Antonio Abílio Motta: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecemos à Rosana Coutinho, do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP, pela assistência com as coletas de exames de sangue dos pacientes deste ambulatório.

Referências

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latiff AHA, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393–414.
- Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol*. 2018;50:39–47.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we don't know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1772–81.
- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017;72:1440–60.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: association found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1307–13.
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369–95.
- Kim DH, Sun NH, Lee AY. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms in hypothyroid patients with chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Ann Dermatol*. 2016;28:199–204.

8. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12:295–300.
9. Darlenski R, Kazandjjeva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32:420–3.
10. Grzanka R, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. Interplay between acute phase response and coagulation/fibrinolysis in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:27.

Rosana Câmara Agondi ^{a,b,*}, Paula Natassya Argôlo ^a, Mariana Mousinho-Fernandes ^a, Bruna Gehlen ^a, Jorge Kalit ^{a,b} e Antonio Abílio Motta ^a

^a *Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil*
^b *Laboratório de Imunologia (LIM19), Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: rosana.agondi@hc.fm.usp.br (R.C. Agondi).

Recebido em 22 de dezembro de 2021; aceito em 23 de março de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.11.001>

2666-2752/ © 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Unhas em “bico de papagaio”: série de casos latino-americanos ^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A deformidade da unha em “bico de papagaio” (UBP) consiste em curvatura para frente da lâmina ungueal distal, o que confere à unha a aparência do bico da ave. Aqui, os autores apresentam três casos de distrofia por deformidade tipo UBP, descrevem uma nova associação e fazem uma breve revisão da literatura.

O primeiro caso era paciente do sexo masculino de 75 anos, com histórico médico de hanseníase diagnosticada havia 20 anos, que recebeu tratamento completo, e procurou a clínica dermatológica em razão de uma dermatite de estase. Ao exame físico, por coincidência, foram encontradas várias e importantes sequelas. Apresentava UBP em todas as unhas, cromoníquia e onicólise em diversas unhas, contração dos dedos poupando o polegar e atrofia dos músculos tenar e hipotenar. Ele negava sintomas, história de trauma e não havia notado essa deformidade ([fig. 1](#)).

O segundo caso era paciente do sexo feminino de 54 anos com diagnóstico de rosácea, que veio à consulta em razão de uma crise recente. Como achado coincidente, foi observada a deformidade de UBP no quinto quirodáctilo esquerdo. Ela apresentava história de trauma com faca na mão esquerda aos 8 anos de idade ([fig. 2](#)).

O terceiro paciente era um homem de 80 anos com histórico pessoal de hipertensão, diabetes *melлитus* e doença cerebrovascular, hospitalizado por distúrbio da marcha. Durante sua avaliação, foi observado que o primeiro e o segundo quirodáctilos direitos tinham sido parcialmente amputados e a unha do terceiro quirodáctilo apresentava

deformidade tipo UBP. Ele afirmou que essas mudanças foram causadas pela explosão de fogos de artifício caseiros aos 13 anos de idade ([fig. 3](#)).

Kandil foi o primeiro a descrever essa deformidade em 1971, nomeando-a em decorrência de sua semelhança com o bico de um papagaio. Ele relatou supercurvatura idiopática de duas unhas em uma paciente de 38 anos.¹ Chen e Cohen relataram a prevalência de 2,1% em 436 pacientes que consultaram uma clínica de dermatologia. Marie et al. observaram essa condição em 2,5% de 80 indivíduos saudáveis. Outras séries de casos mostraram que 31% dos pacientes com esclerose sistêmica podem apresentar essa distrofia ungueal.^{2,3} Essa deformidade foi encontrada em pacientes de 11 a 89 anos, sem predominância de sexo. Foram encontrados nove artigos relatando esse achado clínico, com um total de 78 pacientes ([tabela 1](#)).

Sua etiologia permanece desconhecida. A UBP tem sido associada a diversas condições, incluindo doenças vasculares do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica, onde pode ser o primeiro achado e tem sido relacionada à atividade da doença. Associações adicionais incluem abuso de cocaína, trauma, entre outras condições.^{4,5} A teoria mais aceita propõe que seja o resultado de uma distribuição anormal de fosfolípidios, que causa interações hidrofóbicas entre diferentes zonas da lâmina ungueal.¹ Autores que apoiam essa teoria afirmam que a curvatura excessiva vista na UBP pode ser corrigida temporariamente após submergir a unha afetada em água por alguns minutos, uma vez que isso supriria essas interações hidrofóbicas.² Uma lesão prévia pode ser a causa principal, como no segundo e terceiro casos aqui descritos. Isso geraria um desequilíbrio crônico de crescimento e alteração o conteúdo de fosfolípidios hidrofóbicos, levando a uma pronunciada curvatura longitudinal.

Outras teorias incluem isquemia vasoconstritora crônica como fator chave, com base em uma série de casos de oito mulheres com abuso crônico de cocaína que desenvolveram essa deformidade;⁶ além disso, a UBP é comum em pacientes com esclerose sistêmica, em que tem sido associada à atividade vascular.^{7,8} Também pode ser secundária a alterações ósseas ou de tecidos moles, que podem ser congênitas.

O trauma repetido é, em certos casos, a causa principal. A distrofia da UBP é encontrada em pacientes com neuropatia

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.02.005>

[☆] Como citar este artigo: Arias-Rodriguez C, Beuth-Ruiz S. Parrot beak nails: a Latin American case series. *An Bras Dermatol*. 2023;98:96–9.

^{☆☆} Trabalho realizado na Clínica Universitária Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, e Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colômbia.