

A influência do tratamento do *Helicobacter pylori* no paciente com urticária crônica espontânea

The influence of Helicobacter pylori treatment on patients with chronic spontaneous urticaria

Larissa Queiroz Mamede¹, Laís Souza Gomes¹, Grazielly Fátima Pereira¹, Allyne Moura Fé e Sousa Araújo¹, Amanda Brolio de Souza¹, Iandra Leite Perez¹, Luana Pereira Maia¹, Jorge Kalil¹, Antônio Abílio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: A urticária crônica espontânea (UCE) é considerada atualmente uma condição autoimune, onde o mastócito é a célula central e sua ativação envolve a participação de autoanticorpos IgG e/ou IgE. Entretanto, várias outras condições podem estar associadas ao não controle da UCE, como a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Hp), embora os dados na literatura sejam controversos. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do tratamento do Hp no controle clínico da UCE. **Métodos:** Estudo retrospectivo de prontuários eletrônicos de pacientes com UCE que foram submetidos à pesquisa de Hp devido a sintomas gastroesofágicos. Foram avaliados os dados demográficos e a refratariedade aos anti-histamínicos destes pacientes. Posteriormente, a positividade ao Hp e a influência do tratamento do Hp sobre o controle clínico da UCE também foram avaliados. A UCE foi considerada controlada quando o UAS7 < 6, juntamente com a redução do uso de medicamentos para UCE. **Resultados:** Foram incluídos 50 pacientes, a maioria do sexo feminino (84%), e com idade média de 56,0 anos. A positividade para o Hp foi observada em 18 pacientes (36%), porém, o tratamento para erradicação do Hp foi realizado em apenas 13 pacientes, e, destes, 9 (69,2%) apresentaram melhora dos sintomas da UCE, avaliados em média 5,6 meses após este tratamento. Não houve associação da infecção pelo Hp com a gravidade da UCE e nem com o tempo de doença. **Conclusões:** Embora a UCE tenha a autoimunidade como a principal hipótese para ativação do mastócito, outras situações estão associadas ao não controle da UCE, como a infecção pelo Hp. Este estudo encontrou que a frequência de positividade do Hp nos pacientes com UCE foi mais baixa do que a encontrada na literatura, porém, cerca de 70% dos pacientes tratados para erradicação do Hp apresentaram melhora clínica da UCE.

Descritores: *Helicobacter pylori*, urticária crônica espontânea, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is currently considered an autoimmune disorder, where mast cells are the key cells and their activation is associated with IgG and/or IgE autoantibodies. However, many other conditions may be associated with uncontrolled CSU, such as *Helicobacter pylori* (Hp) infection, although the literature is controversial in this regard. The aim of this study was to evaluate the influence of Hp treatment on CSU control. **Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of patients with CSU who underwent Hp screening because of gastroesophageal symptoms. Data on demographics and antihistamine resistance were assessed in these patients. Hp positivity and the influence of Hp treatment on CSU control were also evaluated. CSU was considered controlled if UAS7 < 6 and the medication for CSU control was reduced. **Results:** Fifty patients were included in the study; most were women (84%) and the mean age was 56.0 years. Hp infection was observed in 18 patients (36%), although only 13 were treated for Hp eradication; of these, 9 (69.2%) showed improvement in CSU symptoms, reassessed at a mean of 5.6 months after treatment. There was no association of Hp infection with CSU severity or disease duration. **Conclusions:** Although the main hypothesis for mast cell activation in CSU is autoimmunity, other conditions are associated with uncontrolled CSU, such as Hp infection. This study found a lower rate of Hp positivity than that reported in the literature, but about 70% of patients with CSU treated for Hp eradication showed clinical improvement.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic spontaneous urticaria, treatment.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 02/12/2019, aceito em: 17/12/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(4):459-64.

Introdução

A urticária representa um grupo de doenças caracterizado pelo desenvolvimento de urticas, angioedema ou ambos, classificada em aguda ou crônica. A urticária crônica é definida como a presença de urticas recorrentes acompanhadas ou não de angioedema, por um período de 6 semanas ou mais, sendo subclassificada em urticária crônica espontânea (UCE) e induzida. A UCE é aquela quando não se observa um estímulo específico desencadeando os sintomas e a urticária crônica induzida (UCInd), quando existe um estímulo específico desencadeando as urticas e/ou angioedema, como por exemplo, fricção na urticária dermatográfica ou frio na urticária ao frio¹.

A UCE se caracteriza pelo predomínio do gênero feminino (60%), com faixa etária entre 20 a 40 anos. Devido à manifestação dos sintomas várias vezes na semana ou mesmo diariamente, a UCE frequentemente acarreta grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e em seu estado psicológico^{2,3}.

A UCE é, atualmente, considerada uma condição autoimune. Esta condição seria desencadeada por dois mecanismos, o primeiro onde são observados autoanticorpos IgG antirreceptor de alta afinidade de IgE (FcεRI) ou anti-IgE, também denominada UCE autoimune tipo IIb, e o segundo mecanismo envolvendo IgEs que reconhecem autoantígenos, como por exemplo, tireoperoxidase (TPO)^{4,5}. O mastócito é a célula central na UCE. Esta célula apresenta vários receptores na sua superfície, além dos FcεRI, e, portanto, várias substâncias podem atuar como fatores moduladores e levar à desgranulação do mastócito, como por exemplo, os anti-inflamatórios não esteroidais e os pseudoalérgenos^{6,7}.

Várias infecções crônicas foram associadas à UCE. O *Helicobacter pylori* (Hp) é uma bactéria gram-negativa com uma prevalência na população mundial estimada entre 50% e 80%. Estudos sugerem que a infecção crônica pelo Hp esteja associada a um aumento da secreção de ácido gástrico e pepsina, induzindo inflamação do trato gastrointestinal e resultando no recrutamento de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, que como consequência, liberam diversos fatores-liberadores de histamina que induzem a desgranulação do mastócito⁴. Por outro lado, dados na literatura apontam para uma forte associação entre a infecção pelo Hp e algumas doenças extragástricas, incluindo-se a UCE e várias doenças autoimunes⁸.

Diversos estudos observaram uma maior frequência de Hp nos pacientes com UCE do que nos grupos controles. Persechino e cols.⁹ observaram que a infecção pelo Hp, no paciente com UCE, estava associada a um padrão específico de gastrite com envolvimento concomitante de antro e fundo gástricos. Por outro lado, outros autores sugeriram que a inflamação da mucosa gástrica seria um fator independente da infecção pelo Hp na indução de urticária crônica, e o aumento da permeabilidade gastrointestinal seria significativamente mais observado no paciente com urticária quando comparado com o controle, levando a uma diminuição da função de barreira, permitindo a absorção de antígenos e promovendo o desenvolvimento de potenciais pseudoalérgenos¹⁰. Esta resposta inflamatória ou de imunomodulação induzida pelo Hp poderia levar ao desenvolvimento de complexos antígeno-anticorpo, com consumo de complemento, como também, ao desenvolvimento de anticorpos com reatividade cruzada, incluindo-se a IgE, resultando em autoimunidade⁸.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento do Hp no controle clínico dos pacientes com UCE.

Metodologia

Este estudo retrospectivo baseado no levantamento de prontuários eletrônicos avaliou pacientes adultos (acima de 18 anos) e de ambos os gêneros, com urticária crônica espontânea (UCE) em acompanhamento por mais de 6 meses no Ambulatório de Pele do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, no período de 2010 a 2019. O diagnóstico de UCE foi definido conforme os critérios estabelecidos pelo Consenso Mundial de Urticária¹, ou seja, presença de urticas e/ou angioedema por mais de 6 semanas, com lesões fugazes que evoluem sem lesões residuais.

Os pacientes com UCE que apresentassem concomitantemente UCInd, confirmada por testes de provocação específicos, também foram incluídos; entretanto, pacientes com diagnóstico exclusivo de UCInd, urticária vasculite ou urticária aguda foram excluídos.

Todos os pacientes estavam em tratamento contínuo com anti-histamínicos e, quando necessário, adição de outros medicamentos para o controle da urticária. A avaliação clínica do controle da UCE foi

baseada no escore de atividade da urticária por 7 dias consecutivos (UAS7), onde são avaliadas a presença de urticar pelo corpo e a intensidade de prurido cutâneo, nos 7 dias precedentes à avaliação clínica (variação de 0 a 42). O objetivo do tratamento da UCE é o controle completo da doença, ou seja, UAS7 = 0; porém, UAS7 < 6 é considerado UCE controlada¹.

Os pacientes foram avaliados quanto à presença da bactéria *Helicobacter pylori* (Hp) através de endoscopia digestiva alta (EDA) e/ou teste respiratório para Hp. A EDA ou o teste respiratório foi solicitado quando o paciente com UCE apresentava algum sintoma gastroesofágico, como epigastralgia, pirose retroesternal, dentre outros.

Quando indicado, os pacientes com UCE e pesquisa de Hp positiva foram tratados com esquema tríplice: amoxicilina, claritromicina (ou levofloxacino na impossibilidade de claritromicina) e omeprazol por 7 dias ou 14 dias¹¹.

A avaliação do controle da urticária através de UAS7 após o tratamento do Hp foi realizado no primeiro retorno ambulatorial destes pacientes. Foram incluídos apenas os pacientes que tinham como única interferência o tratamento do Hp. Aqueles que foram submetidos à mudança no tratamento da urticária ou receberam tratamento concomitante de outra comorbidade no intervalo entre o tratamento do Hp e o primeiro retorno, foram excluídos. O controle da UCE foi considerado quando o paciente apresentava UAS7 < 6.

Resultados

Foram incluídos 50 pacientes com UCE que haviam realizado pesquisa de Hp devido à presença de algum sintoma gastroesofágico. Onze pacientes (22%) apresentavam UCInd associada à UCE, sendo 5 pacientes com urticária de pressão tardia, e 6 com urticária dermatográfica.

Do total de pacientes, 42 (84,0%) eram do gênero feminino. A média de idade do grupo era de 56,0 anos (DP 15,1 anos), com média de idade de início dos sintomas de 43,3 anos (DP 16,8 anos) e tempo de UCE de 12,6 anos (DP 9,8 anos). A pesquisa de Hp foi realizada quando os pacientes com UCE apresentavam, em média, 10,5 anos de doença, e a média de acompanhamento pós-tratamento do Hp foi de 5,6 meses (DP 0,5 meses). Esses dados podem ser observados na Tabela 1.

Vinte pacientes (40%) apresentavam UCE refratária aos anti-histamínicos, mesmo em doses qua-

druplicadas, necessitando do acréscimo de outros medicamentos que incluíram ranitidina, montelucasate, dapsona, ciclosporina ou omalizumabe. Cinco pacientes (10%) estavam usando ou haviam usado corticoide sistêmico por períodos prolongados.

A pesquisa do Hp foi realizada através de dois exames, a biópsia durante EDA e o teste respiratório, sendo que a EDA foi realizada em 82,0% dos pacientes. Independente do procedimento realizado, o resultado do Hp foi positivo em 18 pacientes (36,0%). Entretanto, o tratamento do Hp foi realizado em 13 pacientes (72,2%), sendo que 9 (69,2%) apresentaram melhora clínica do quadro de UCE após o tratamento da Hp, avaliada através da redução dos valores de UAS7 e da diminuição de medicamentos necessários para manter este controle clínico (Figura 1). Dentre os pacientes que apresentavam Hp positivo, os únicos pacientes com UCE e UCInd que foram submetidos ao tratamento do Hp não apresentaram melhora clínica da UCE pós-tratamento do Hp.

Quando os pacientes foram classificados conforme a gravidade da UCE, ou seja, refratários ou não aos anti-histamínicos, o grupo com UCE refratário ao AH1 apresentava uma frequência menor de resultados de Hp positivos, porém, todos os pacientes que receberam tratamento para o Hp apresentaram melhora clínica da UCE (100%), enquanto que nos pacientes com UCE respondedores aos AH1, 60% apresentaram melhora clínica da UCE após o tratamento do Hp. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa nas comparações entre positividade de teste para Hp, realização de tratamento para o Hp e controle da UCE após o tratamento do Hp entre os grupos de pacientes com UCE respondedores ou não aos AH1.

Discussão

Neste estudo retrospectivo, cerca de 70% dos pacientes com UCE e pesquisa de Hp positiva apresentaram melhora clínica da urticária após o tratamento da bactéria. Esta melhora clínica foi observada no seguimento ambulatorial destes pacientes, através da melhora no escore de atividade de urticária (UAS7) e na redução do uso de medicamentos para controle da UCE.

O papel imunomodulador da infecção por Hp na UC é um assunto de intenso debate. Esta imunomodulação não depende apenas da virulência do Hp,

Tabela 1

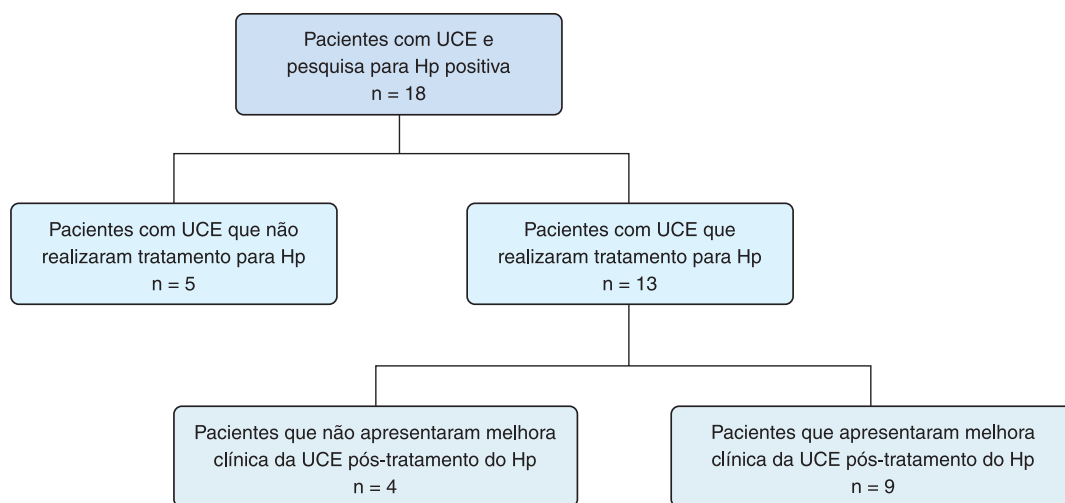
Dados demográficos dos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE)

| Dados gerais dos pacientes com UCE | Resultados |
|--|-------------|
| Gênero feminino (%) | 84 |
| Idade atual, anos (média, DP) | 56,0 (15,1) |
| Tempo de UCE, anos (média, DP) | 12,6 (9,8) |
| Tempo de UCE na pesquisa de Hp, anos (média, DP) | 10,5 (9,2) |
| Tempo de retorno pós-tratamento da Hp, meses (média, DP) | 5,6 (0,5) |

DP = desvio-padrão.

mas também de fatores ambientais e do hospedeiro. Existem hipóteses interessantes que descrevem como a infecção por Hp pode levar à ativação de mastócitos, que desempenham um papel crucial na patogênese da UC. Vários estudos demonstraram que algumas das proteínas do Hp, por exemplo, a citotoxina vacuolizante A (VacA) e a proteína ativadora de neutrófilos (NAP), são capazes de ativar os mastócitos diretamente^{12,13}.

Um estudo publicado por Tan e cols.¹⁴ mostrou que o componente de proteína mista 21-35 kDa extraída do Hp pode estimular a liberação de histamina, além de outros mediadores como TNF- α , IL-3, IFN- γ e LTB4 pelo subtipo de mastócitos denominados LAD2. Sendo assim, vários mediadores inflamatórios liberados durante a resposta imune à infecção por Hp poderiam desempenhar um papel na patogênese das lesões de urticária, pelo menos

UCE = urticária crônica espontânea, Hp = *Helicobacter pylori*.**Figura 1**

Pacientes com UCE e teste para Hp positivo e avaliação clínica da UCE pós-tratamento do Hp

produzindo um aumento inespecífico da sensibilidade da vasculatura cutânea para agentes potencializadores da vasopermeabilidade¹²⁻¹⁶.

Nosso estudo avaliou pacientes com UCE em seguimento ambulatorial há mais de 6 meses, que apresentavam sintomas gastroesofágicos e que haviam se submetido à EDA ou ao teste respiratório para pesquisa de Hp em algum momento deste seguimento. A maioria dos pacientes era do gênero feminino e a média de tempo de doença (UCE) foi de 12,6 anos. Vinte pacientes (40%) apresentavam UCE refratária ao AH1, inclusive com alguns destes utilizando corticosteroide sistêmico contínuo.

Nossa pesquisa resultou em uma frequência mais baixa de Hp nos exames realizados nos pacientes com UCE (36%), do que a relatada na literatura. Esta frequência não estava associada à maior gravidade da UCE, nem tão pouco à idade do paciente e ao tempo de doença ($p > 0,05$); entretanto, encontramos uma frequência elevada de melhora clínica da UCE após o tratamento do Hp.

Vários estudos em vários países mostraram uma alta prevalência de infecção por Hp nos pacientes com UCE, seguida de remissão clínica após a terapia de erradicação do Hp. Em 1996, Bohmeyer e cols.¹⁷ realizaram avaliação endoscópica em 10 pacientes com UC, encontrando Hp na mucosa gástrica em 8 deles. Relataram que as lesões de pele desapareceram dentro de poucos dias de tratamento com amoxicilina e omeprazol. Bonamico e cols.¹⁸, em 1999, analisaram a associação da infecção pelo Hp e a UC idiopática (UCI). Os autores observaram que a frequência de Hp foi maior no grupo com urticária em comparação com o controle, como também, que os pacientes com UCI apresentaram remissão completa ou parcial dos sintomas após o tratamento do Hp em 83% das vezes.

Em um estudo recente, Pawlowicz e cols.¹⁹, em 2018, avaliaram a erradicação do Hp no curso clínico da UCI. Os autores avaliaram a eficácia da erradicação após 6 semanas, através das mesmas pesquisas, EDA, teste respiratório e histologia. Eles não encontraram uma frequência maior de Hp do que na população geral; porém, a erradicação do Hp associada ao AH1 influenciou significativamente o controle da urticária, juntamente com a redução da inflamação gástrica.

Em resumo, nosso estudo não mostrou uma frequência elevada de Hp associado à UCE como o relatado na literatura, mas observou uma alta fre-

quência de controle clínico dos pacientes com UCE e infecção pelo Hp que receberam tratamento para erradicação da bactéria. Provavelmente, a infecção pelo Hp é um fator agravante da UCE, pois o Hp está associado a ativação do mastócito por vários mecanismos.

Referências

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guidelines for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
- Kohli S, Mahajan VK, Rana BS, Mehta KS, Raina RK, Chauhan PS, et al. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients with versus without subclinical *Helicobacter pylori* infection: a cross-sectional study of 150 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:114-20.
- Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1998;78:440-2.
- Evers AWM, Lu Y, Duller P, van der Valk PG, Kraaimaat FW, van der Kerkhof PC. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;152:1275-81.
- Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and metaanalysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:42.
- Spoerl D, Nogolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed pathomechanism: IgE-mediated pharmacological adverse reaction or innate hypersensitivity? *Int J Mol Sci*. 2017;18:1223.
- Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:56.
- Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1510-6.
- Persechino S, Annibale B, Caperchi C, Persechino F, Narcisi A, Tammaro A, Millione M, Corleto V. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori*: a specific pattern of gastritis and urticaria remission after *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:765-70.
- Zhelezov S, Urzhumtseva G, Petrova N, Sarsaniya Z, Didkovskii N, Dörr T, Zuberbier T. Gastritis can cause and trigger chronic spontaneous urticaria independent of the presence of *Helicobacter pylori*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:246-51.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151:51-69.
- Supajatura V, Ushio H, Wada A, Yahiro K, Okumura K, Ogawa H, Hirayama T, Ra C. Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J Immunol*. 2002;168:2603-7.
- Tsai CC, Kuo TY, Hong ZW, Yeh YC, Shih KS, Du SY, Fu HW. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein induces release of histamine and interleukin-6 through G protein-mediated MAPKs and PI3K/Akt pathways in HMC-1 cells. *Virulence*. 2015;6:755-65.
- Tan RJ, Sun HQ, Zhang W, Yuan HM, Li B, Yan HT, et al. A 21–35 kDa mixed protein component from *Helicobacter pylori* activates mast cells effectively in chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 2016;21:565-74.

15. Di Campi C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torres E, Schiavino D, Pola P, Patriarca G, Gasbarrini G. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1226-9.
16. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerd S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol*. 2009;19:431-44.
17. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetenberger-Treumann M, Huchzermeyer H, Otte HG, et al. Association of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*-induced antrum gastritis. *Hautarzt*. 1996;47:106-8.
18. Bonamico RR, Leite CSM, Bakos L. Estudo sobre a associação entre *Helicobacter pylori* e urticária crônica idiopática. *Rev Ass Med Brasil*. 1999;45:9-14.
19. Pawłowicz R, Wytrychowski K, Panaszek B. Eradication of *Helicobacter pylori*, as add-on therapy, has a significant, but temporary influence on recovery in chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, double blind trial in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35:151-5.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Rosana Câmara Agondi
E-mail: ragondi@gmail.com