

Influências do sistema neuro-imuno-endócrino na urticária e angioedema

Neuro-immune-endocrine system influences on urticaria and angioedema

Fabíola A. A. Reis¹, Alfeu T. França², Patrícia V. Guimarães³, Solange O. R. Valle⁴

Resumo

Objetivos: Rever a literatura a respeito das principais influências hormonais sobre o sistema imunológico, incluindo a patogênese, quadro clínico e tratamento da urticária crônica (UC) e das formas de angioedema hereditário (AEH).

Fontes dos dados: Levantamento bibliográfico, em base eletrônica de dados, limitado a artigos publicados nos últimos dez anos, relacionados a seres humanos e escritos em português, espanhol ou inglês. As expressões utilizadas foram referentes aos hormônios mais estudados e à sua relação com urticária e angioedema. Alguns capítulos de livros e outras referências relevantes prévias também foram incluídas.

Síntese dos dados: A comunicação bidirecional entre os sistemas nervoso e imunológico tem sido reconhecida nas últimas décadas e algumas interações entre hormônios e o sistema imunológico já estão bem definidas, como a das citocinas que são sintetizadas durante o estresse agudo e estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a liberação de catecolaminas, dentre outros. Entretanto, na urticária crônica, a influência dos hormônios tireoidianos, por exemplo, ainda não foi bem definida. Quanto ao AEH, a piora do quadro clínico durante períodos de elevação dos estrogênios já foi comprovada, bem como a melhora com uso de androgênios, mas a influência da progesterona ainda não foi completamente esclarecida.

Conclusões: Apesar das dificuldades em se estudar os mecanismos de neuroimunomodulação, devido às múltiplas e complexas influências hormonais e do sistema nervoso sobre o sistema imunológico, a aplicação de alguns destes conhecimentos na prática clínica como terapia hormonal é possível atualmente.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(3):74-80 Hormônios; urticária; angioedema hereditário; neuroimunomodulação; revisão de literatura.

Abstract

Objective: To review literature on the main hormonal influences on the immune system, including the pathogenesis, clinical picture and treatment of chronic urticaria (CU) and the several forms of hereditary angioedema (HAE).

Data sources: A bibliographic search was done, through electronic database, limited to articles published in the last 10 years, related to humans and written in Portuguese, Spanish or English. The expressions used were relative to the most studied hormones and its relation to urticaria and angioedema. Some book chapters and some other relevant previous references were also included.

Data synthesis: The bidirectional communication between the nervous and immune systems has been recognized in the last decades and some of the interactions between hormones and the immune system have just been well defined, like the cytokines that are synthesized during acute stress stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis to secrete catecholamines, among others. Nevertheless, in chronic urticaria the influence of thyroid hormones, for example, has not been well defined yet. In relation to HAE, the worsening of clinical picture during periods of increased estrogens levels was already proved, as well as the relief with androgens use, but the influence of progesterone has not been completely understood yet.

Conclusions: In spite of the difficulties on neuroimmunomodulation mechanisms, because of the multiple and complex hormonal and nervous system influences on the immune system, the practical application of this knowledge as hormonal therapy is currently possible.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(3):74-80 Hormones; urticaria; hereditary angioedema; neuroimmunomodulation; literature review.

1. Doutora em Endocrinologia e Professora Adjunta Visitante do Departamento de Clínica Médica da FMUFRJ.
2. Livre-docente e Professor associado da FMUFRJ e Professor da Faculdade de Medicina da FTSM.
3. Mestre em Imunologia Clínica pela FMUFRJ.
4. Mestre em Imunologia Clínica pela FMUFRJ, Professora do curso de Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

Artigo submetido em 02.03.2007, aceito em 13.06.2007.

Introdução

Há muitos anos foi descoberta a existência de inter-relações entre os hormônios e o sistema imunológico. As conexões entre os dois muitas vezes são mediadas pelo sistema nervoso, tanto central quanto periférico. Uma das mais conhecidas é o aumento da síntese de glicocorticóides em

resposta ao estresse físico ou emocional¹. Entretanto, diversos outros hormônios têm grande influência sobre o sistema imunológico². Os estudos sobre neuro-imunomodulação evoluem rapidamente, mas as múltiplas e complexas conexões envolvidas entre os diversos componentes dos sistemas nervoso, imunológico e endócrino ainda não foram completamente elucidadas. Geralmente os estudos avaliam as ações de um ou dois hormônios sobre o sistema imunológico, porém é difícil a avaliação simultânea dos diversos hormônios no indivíduo, como ocorre naturalmente no organismo, tanto sadio quanto doente. Por isso, além das ações dos estrogênios, progesterona e androgênios, é importante se levar em consideração a presença de outros hormônios, como a prolactina e as gonadotrofinas, cujos níveis alterados podem ter relação com as doenças. O mesmo raciocínio pode então, ser estendido aos glicocorticóides, hormônios tireoidianos e outras substâncias.

Já é conhecida a tendência ao desenvolvimento ou piora de infecções, alergias e doenças auto-imunes em indivíduos predispostos que apresentam algum desequilíbrio emocional³. Existem vários casos de urticária e angioedema que sofrem influência do estado psíquico e hormonal. O angioedema hereditário dependente ou associado a estrogênios (anteriormente denominado angioedema hereditário tipo III) é um exemplo de condição cuja etiopatogenia é influenciada pelas alterações hormonais⁴. Nem todas as ações dos hormônios observadas sobre o sistema imunológico estão necessariamente ligadas à evolução do seu quadro clínico, mas seu conhecimento poderá levar à formulação de hipóteses sobre o desencadeamento destas e de outras doenças, como aquelas de origem auto-imunológica.

Neste artigo são revisados alguns aspectos já conhecidos das conexões entre os diversos sistemas citados e as possíveis hipóteses sobre a influência das alterações hormonais, fisiológicas ou patológicas, sobre a urticária e o angioedema. Para tanto, recorreremos à pesquisa bibliográfica na base de dados do National Institute of Health dos Estados Unidos, conhecida como PubMed (www.pubmed.com). A pesquisa foi restrita aos últimos dez anos em trabalhos relacionados a seres humanos, fossem revisões, metanálises ou artigos originais com ensaios clínicos. As expressões utilizadas foram “urticaria AND hormones”, “angioedema AND hormones”, “chronic urticaria” e “hereditary angioedema” e os artigos deveriam estar escritos em inglês, português ou espanhol. Os artigos relacionados à neuroimunomodulação foram selecionados principalmente com base nos hormônios mais amplamente estudados, como os glicocorticóides, corticotrofina (ACTH), o hormônio liberador da corticotrofina (CRH), prolactina (PRL), hormônios tireoidianos, estrogênios, progesterona e androgênios. Alguns livros também foram consultados e, de acordo com a relevância das referências verificadas nestes e nos artigos obtidos, outros foram selecionados, mesmo que publicados há mais de dez anos.

Possíveis conexões entre hormônios, sistemas nervoso e imunológico

Uma substância pode ter diversos mecanismos de ação no organismo, atuando como hormônio, no caso de ser secretada na corrente sanguínea para atingir células-alvo à distância ou possuir ação parácrina (em células-alvo encontradas na “vizinhança”), autócrina (a substância secretada atua na própria célula que a produziu) ou mesmo não precisar ser secretada para atuar dentro da célula que a produziu⁵. Verifica-se que o sistema nervoso, tanto central como periférico, pode sintetizar diversas substâncias que agem direta e indiretamente sobre as células do sistema imunológico e endócrino, como o hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Por outro lado, substâncias sintetizadas pelo sistema imunológico, como as interleucinas (IL), podem agir como hormônios, estimulando a síntese de neurotransmissores e hormônios pelo sistema nervoso central¹. A histamina é outro exemplo de substância produzida pelo sistema imunológico que também age como neurotransmissor no hipotálamo, com efeitos sobre a memória, o aprendizado e o comportamento⁶. A comunicação bidirecional entre os sistemas nervoso e imunológico é mediada muitas vezes por hormônios, em especial pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, quando há estímulo por estresse físico ou emocional^{1-3,7-9}. Alguns distúrbios do sistema imunológico podem ser considerados como agentes provocadores de estresse e vão desencadear respostas hormonais do eixo, especialmente através do estímulo pela IL-1. Outras citocinas como as IL-2 e IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interferon- γ (IFN- γ) também estimulam o eixo de forma menos potente. O objetivo final será manter a ho-

meostase do organismo e os principais hormônios envolvidos nesta resposta serão o CRH, a arginina vasopressina (AVP), ACTH, PRL, hormônio do crescimento (GH), glucagon, glicocorticóides e as catecolaminas. As citocinas agem estimulando o hipotálamo a sintetizar CRH, que, por sua vez, estimula a secreção de ACTH, melanotrofina (MSH) e endorfinas pela hipófise. Ao mesmo tempo há diminuição da síntese de gonadotrofinas, aumento da secreção de PRL, GH e glucagon. O ACTH age sobre o córtex adrenal que aumenta a secreção de glicocorticóides. A secreção de catecolaminas pela medula adrenal é estimulada diretamente pelo sistema nervoso autônomo (simpático). Como resultado final, o cortisol e as catecolaminas, dentre outras funções, agem sobre o sistema imunológico para fazer a imunomodulação. Os glicocorticóides têm ação antiinflamatória e inibem a síntese de fosfolipase A2, ciclooxigenase e óxido nítrico-sintetase. Além disso, diminuem a mobilização de células do sistema imunológico, como os linfócitos Th1, especialmente pelo aumento da síntese de IL-10 e inibição da síntese de IL-12, IL-2, TNF- α e IFN- γ ^{1,2,7}, entretanto, há diferenças entre as influências dos glicocorticóides sobre o sistema imunológico em situações de estresse agudo e crônico, já que neste caso seus efeitos passam a ser deletérios ao organismo^{8,9} (figura 1).

Apesar de serem hormônios sintetizados pela medula adrenal que têm ações como neurotransmissores, as catecolaminas também exercem funções diretas sobre o sistema imunológico. Os órgãos linfóides periféricos e a pele possuem inervação por fibras noradrenérgicas que parecem manter estreita ligação com as células do sistema imunológico, incluindo linfócitos, macrófagos e mastócitos. Foi sugerido que a noradrenalina age na fase de diferenciação dos linfócitos B em células secretoras de anticorpos, após exposição a antígenos específicos e ativação por linfócitos T *helper* (Th2). A síntese de IgE pelos linfócitos B também pode ser estimulada diretamente pela ativação dos receptores β 2-adrenérgicos. Além disso, as catecolaminas inibem a atividade das células NK, a fagocitose dos neutrófilos e a liberação de suas enzimas. Os efeitos destas substâncias parecem ser tanto inibitórios quanto estimulatórios da liberação dos grânulos de histamina por mastócitos, respectivamente, pela ação sobre receptores α 1 ou α 2-adrenérgicos^{1,2}.

Alguns autores preferem discriminar as substâncias com ações idênticas àquelas dos hormônios produzidos pelos órgãos classicamente considerados como “glândulas endócrinas” como CRH *imunológico* (ou *periférico*), prolactina de origem *imunológica*, dentre outros. Em relação ao CRH, alguns estudos não conseguiram confirmar unanimemente sua síntese por linfócitos, porque não foi constatada a presença do RNA mensageiro deste hormônio nestas células. As funções específicas destas substâncias produzidas localmente ainda não são totalmente esclarecidas, mas parece que o CRH deflagra a liberação de grânulos de histamina pelos mastócitos e estimula a produção de citocinas e mediadores lipídicos da inflamação, como os leucotrienos^{1,7,10,11}.

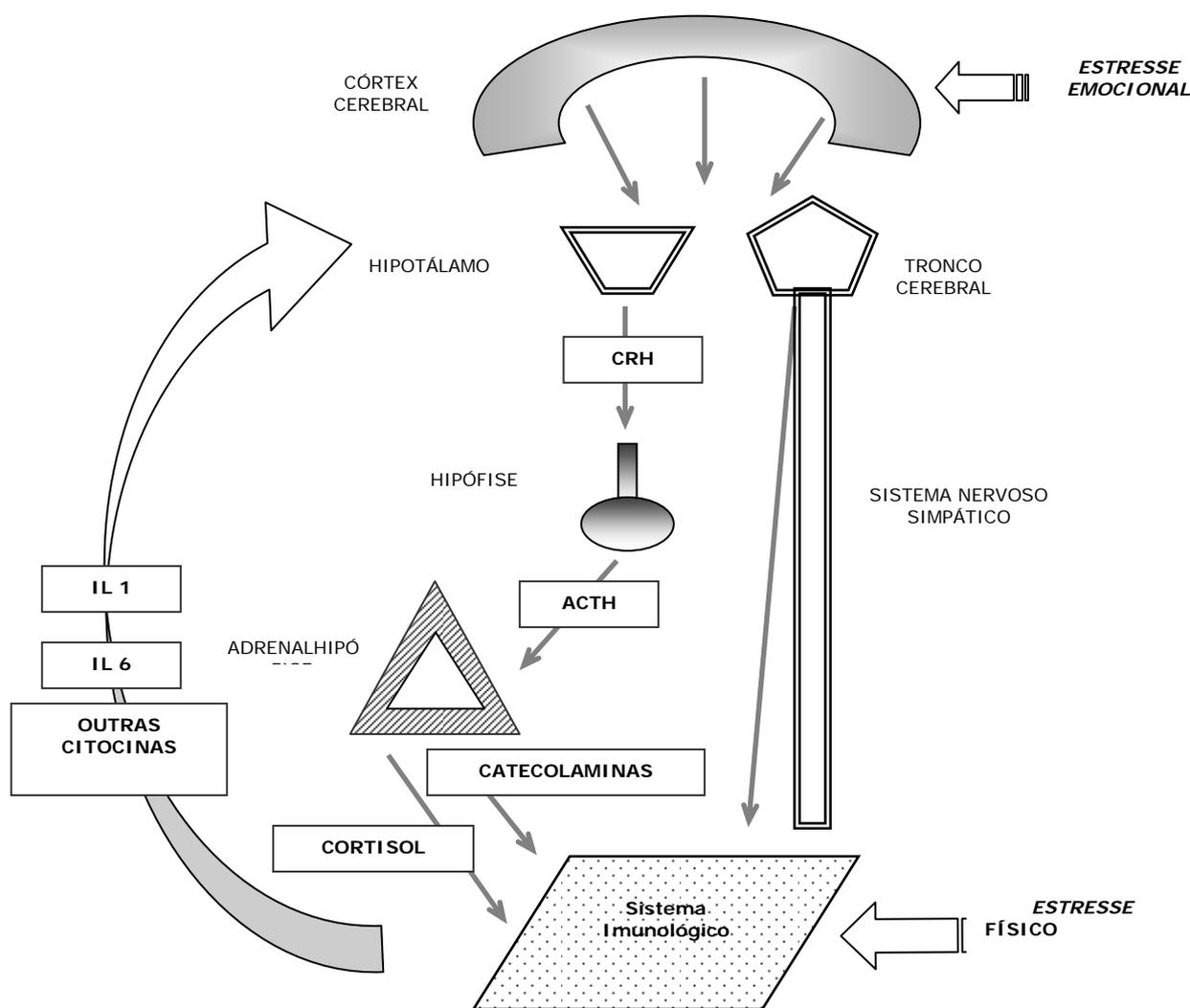
A melanotrofina (MSH), citada anteriormente, é um hormônio derivado da pró-ópio-melanocortina (POMC) que também é precursor do ACTH. Além das corticotrofos, que são as células da adenohipófise responsáveis por sua síntese, outras células do organismo podem produzir a POMC e conseqüentemente são capazes de produzir MSH. Dentre elas, estão as células endoteliais, queratinócitos e macrófagos. Os queratinócitos expressam dois dos cinco tipos de receptores para o MSH, sendo um deles com alta afinidade pelo α -MSH e baixa afinidade pelo ACTH. A síntese de α -MSH é estimulada localmente por lesões da pele e radiação ultra-violeta¹². A maioria de suas ações é considerada como antiinflamatória, principalmente através da inibição do NF- κ B. (13) Ocorre inibição da síntese de IL-1, IL-6 e TNF- α .

e da expressão de moléculas de classe I do HLA e de CD86 pelos macrófagos e células dendríticas. Outra de suas ações, considerada imunomoduladora por contribuir com a tolerância, é o estímulo da síntese de IL-10 pelos macrófagos¹².

Para contrabalançar o efeito supressor dos glicocorticóides sobre o sistema imunológico, as citocinas agem também estimulando a liberação de prolactina, que tem ação imunoestimulatória. Foi descoberto que pequenas quantidades deste hormônio, mesmo em pacientes hipofisectomizados, são produzidas por células do sistema imunológico, embora seu peso molecular geralmente seja diferente do hormônio hipofisário. Supõe-se que a PRL possa ser muito importante para a sobrevivência do ser humano, não tendo apenas função de estimular a lactação já que não

são conhecidas alterações do seu receptor¹⁴. Os receptores celulares da PRL são da mesma família dos receptores das citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15 e IFN- γ) e estão presentes em baixa densidade nos linfócitos T e B, nas células NK e também em células progenitoras do sistema hematopoiético. As ações deste hormônio podem ser consideradas de maneira geral como citotóxica/ antitumoral e pró-inflamatória, pois ela estimula o crescimento e diferenciação das células NK e ativa a síntese de IFN- γ e de perforinas por estas células. A PRL também parece estimular o aumento dos receptores para IL-2 na superfície dos linfócitos e a síntese de citocinas de perfil Th1, como TNF- α e IFN- γ através do fator 1 regulador do IFN- γ presente nestas células. Entretanto, citocinas de perfil Th2, como IL-4, IL-5 e IL-6 também podem ter sua síntese aumentada¹⁴⁻¹⁸.

Figura 1 - Esquema simplificado das principais conexões entre os sistemas nervoso e imunológico com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.



A ação antitumoral já é pesquisada para ser usada como terapia em alguns tipos de câncer e o excesso de PRL geralmente está relacionado a doenças auto-imunes, sistêmicas ou órgão-específicas. O uso de agonistas dopaminérgicos (bromoergocriptina, por exemplo), que inibem a liberação de PRL, parece melhorar a atividade lúpica em paci-

entes afetados, diminuindo os níveis de anticorpos anti-DNA, IL2 e IFN- γ . Além destes efeitos, a PRL pode também aumentar a expressão de moléculas de classe II do HLA na superfície de algumas células da hipófise, contribuindo para a patogênese da hipofisite auto-imune¹⁸.

A produção hipofisária do hormônio do crescimento (GH) também é independente daquela dita periférica, principalmente por células mononucleares. Seus efeitos gerais parecem ser de estímulo à proliferação de células do sistema imunológico, notadamente linfócitos, com predomínio do perfil Th1¹⁹. Em estudos sobre as influências dos hormônios sobre o sistema imunológico, verificou-se que o GH pode exercer algum papel importante em adultos, seja direta ou indiretamente pelo estímulo da síntese de IGF1, incluindo o estímulo à proliferação de neutrófilos. Nos indivíduos adultos com deficiência deste hormônio, em geral causada pela presença de tumores hipofisários ou após cirurgia desta região, podem ocorrer alterações na função das células NK, entretanto, como não se conseguiu evidenciar melhora do estado dos pacientes com panhipopituitarismo após o início da reposição de GH, é possível que o

quadro possa ser decorrente da deficiência de outros hormônios²⁰⁻²².

Foi levantada a hipótese de ação de outros hormônios como o LHRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) diretamente sobre o sistema imunológico, mas é possível que este papel seja indireto, através da regulação da síntese de gonadotrofinas e de hormônios sexuais ou porque sua própria produção pode ser afetada pela PRL e pela liberação de algumas citocinas²³.

As funções exatas da melatonina, hormônio produzido pela pineal, sobre o sistema imunológico do ser humano também não são completamente conhecidas²⁴. Receptores para este hormônio, produzido principalmente à noite, foram encontrados em linfócitos T e a síntese de IL-2 parece ocorrer sob seu estímulo⁶ (quadro 1).

Quadro 1 - Ações de alguns hormônios sobre células do sistema imunológico

HORMÔNIO	CÉL. DO SISTEMA IMUNOLÓGICO					
	Macrófago	Cél. NK	Linf. Th1	Linf. Th2	Linf. B	Mastócito
CRH *	+ ou -	-	-	-	-	+
Cortisol †	-	-	-	- ou +	- ou +	-
Catecolaminas §	+ ou -	-	+ ou -	+ ou -	+ ou -	+ ou -
Prolactina	+	+	+	+	+	?
GH	+ ?	+ ?	+ ?	+ ?	+ ?	?

* Algumas ações são referentes ao CRH de origem imunológica e outras relativas à ação conseqüente à liberação de cortisol.

† As ações são diferentes de acordo com a quantidade e tempo de exposição ao cortisol.

§ As ações são dependentes do tipo de receptor estimulado e da catecolamina liberada (especialmente noradrenalina e adrenalina).

Outros hormônios com funções sobre o sistema imunológico

Outros hormônios sintetizados ou não sob o controle do eixo hipotálamo-hipofisário e que podem ter papel relevante sobre o sistema imunológico, como a vitamina D. O papel dos hormônios sexuais femininos, dos androgênios e dos hormônios tireoidianos serão citados à parte, pois sua relação com a etiopatogenia da urticária e do angioedema é mais conhecida. Da mesma forma, a ação da insulina sobre a evolução destas doenças será citada.

Vitamina D3

A 1α, 25 – dihidroxivitamina D3 ou calcitriol é a vitamina D3 (Vit D) em sua forma metabolicamente ativa. Esta é um hormônio esteróide cujas ações biológicas dependem da ligação a um receptor nuclear para ativação genética. Além das ações no sistema endócrino propriamente dito, relacionadas ao metabolismo ósseo, do cálcio e do fosfato, a Vit D também exerce funções no sistema imunológico. A Vit D parece exercer suas ações imunomoduladoras de diversas maneiras e por isso, atualmente, são pesquisados possíveis agonistas de seu receptor para aplicações terapêuticas sem o risco da hipercalcemia. Os estudos se concentram no tratamento de diferentes tipos de câncer, mas também sobre a prevenção de doenças como o *Diabetes mellitus* tipo 1 e como coadjuvante de tratamento da psoríase. As ações antiinflamatórias da Vit D ocorrem diretamente por inibição da síntese de IL ou por ação sobre as

células do sistema imunológico. Destas, as mais conhecidas são sobre as células dendríticas. Estas células, à medida que amadurecem para se tornarem células apresentadoras de antígenos, parecem aumentar a síntese de Vit D concomitantemente à inibição da síntese de seus Receptores (VDR). Desta forma, a ação parácrina da Vit D contribui com a tolerância imunológica, inibindo a ativação dos linfócitos T *helper* e contribuindo para a indução de linfócitos T regulatórios. Ocorre também inibição da síntese de IgE pelos linfócitos B, porém sem afetar sua proliferação. Esta ação parece depender da inibição do NFκB e ser independente da IL-6, da IL-10 e do estímulo de CD40. Existem também relatos de diminuição da função das células NK quando há deficiência de Vit D. Através destes conhecimentos, pode se pensar no possível papel terapêutico da Vit D sobre as doenças alérgicas. Entretanto, são necessárias maiores evidências laboratoriais e estudos clínicos para se avaliar os possíveis benefícios da Vit D ou de seus metabólitos nestas doenças^{25,26}.

Influências hormonais na evolução da urticária e angioedema

Os principais hormônios relacionados à etiopatogenia da urticária e do angioedema são os hormônios sexuais, tanto femininos (estrogênio e progesterona) quanto masculinos, cujas influências sobre estas doenças são as mais estudadas. Existem também algumas pesquisas sobre a influência dos hormônios tireoidianos, do TSH e dos anticorpos anti-

reoidianos sobre a urticária crônica auto-imune, mas da mesma forma que para os outros hormônios, os seus exatos mecanismos de ação sobre as células do sistema imunológico e sobre a evolução dessas doenças ainda não estão totalmente esclarecidos.

Hormônios sexuais femininos

As causas exatas da urticária crônica ainda não são totalmente conhecidas, pois apenas uma parte dos pacientes apresenta o teste do soro autólogo positivo, ou seja, anticorpos contra a porção Fc do receptor de alta afinidade para IgE dos mastócitos ou contra a própria IgE. Em alguns pacientes, especialmente mulheres, a evolução do quadro pode ter relação com as flutuações dos níveis sanguíneos dos hormônios sexuais, como ocorre com a asma, que pode piorar no período pré-menstrual por aumento da degranulação não específica de mastócitos, e durante a gravidez, por aumento da desgranulação de eosinófilos.

A dermatite auto-imune por progesterona é um exemplo de doença que sofre grande influência deste hormônio. As mulheres acometidas podem tolerar níveis "fisiológicos" do hormônio, com desenvolvimento do quadro alérgico apenas na fase lútea (2ª fase) do ciclo menstrual, quando os níveis de progesterona se elevam significativamente. Os possíveis mecanismos para explicar estas reações são: estímulo à proliferação de linfócitos Th2; estímulo à síntese de IgE pelos linfócitos B pela ação da IL-4 e IL-5; efeito direto do hormônio sobre mastócitos e basófilos para a liberação dos grânulos de histamina; possível papel da progesterona como auto-antígeno estimulador de resposta auto-imune, entretanto, nem sempre o quadro clínico se desenvolve na época da menarca ou durante a gravidez, quando algumas mulheres podem mesmo experimentar melhora dos sintomas²⁷⁻²⁹. O uso de análogos do LHRH é um tratamento recomendado por evitar as elevações da progesterona, mas também pode ser tentado o uso de androgênios fracos como o danazol^{27,30}.

As reações de anafilaxia durante os catamênios têm início quando se inicia o sangramento menstrual e perdura por todo este período, com quadro clínico diferente da dermatite auto-imune por progesterona. Nestes casos é mais provável que substâncias diferentes da progesterona estejam envolvidas, como a prostaglandina F_{2α}²⁷.

A urticária solar que ocorre com uso de contraceptivos orais provavelmente se deve pelo conteúdo de progestágenos nestes medicamentos³¹.

O angioedema hereditário (AEH), embora já tenha causa genética definida na maior parte dos casos, é uma das doenças relacionadas ao sistema imunológico que sofre maior influência dos hormônios sexuais tanto femininos quanto masculinos. O mecanismo de patogênese da doença é pela deficiência quantitativa ou da ação do inibidor de C1, que propicia o acúmulo de substâncias como a bradicinina, responsável por vasodilatação e aparecimento de edema subepidérmico ou submucoso³²⁻³⁵. Não são conhecidos homozigotos para a doença e em algumas famílias, com casos isolados da doença, é provável que ocorram mutações "de novo". Cerca de 85% dos pacientes apresentam AEH tipo 1, com alterações genéticas que levam à deficiência quantitativa do inibidor de C1 (deleções, inserções, "stop codons", mutações *missense*, dentre outras). Nos outros 15% dos casos (AEH tipo 2), há a presença da proteína no sangue, mas sua função está alterada, geralmente por substituição de apenas uma base nitrogenada no gene³⁶.

Os ataques de angioedema começam geralmente na puberdade e podem acometer face, pescoço (incluindo laringe), tronco e muitas vezes o intestino, simulando quadro de abdome agudo. Há relatos de piora dos ataques durante o período menstrual e melhora na menopausa. Verifica-se que os contraceptivos hormonais podem diminuir a

quantidade ou função do inibidor de C1-esterase e este pode ser um dos motivos de piora em mulheres que iniciam o uso destes medicamentos. Uma das terapias mais utilizadas para prevenção do aparecimento dos ataques e para alívio dos mesmos é o uso de hormônios considerados androgênios fracos, o que reforça a participação hormonal na etiopatogenia da doença³⁸⁻⁴⁰. Em um estudo que avaliou os níveis de diversos hormônios em pacientes com AEH, apenas os níveis elevados de progesterona se correlacionaram com maior frequência de ataques nas mulheres. Entretanto, apesar de a progesterona poder ter ações de aumento espontâneo da ativação dos fatores do complemento e a clivagem do inibidor de C1-esterase ou de diminuir sua síntese hepática, não foi observada correlação entre os níveis deste hormônio e do inibidor de C1-esterase⁴¹.

Algumas formas de apresentação do AEH ocorrem apenas em mulheres, que têm crises que se iniciam geralmente na puberdade e reaparecem predominantemente no período menstrual, durante a gravidez, após o uso de contraceptivos hormonais ou início de terapia de reposição hormonal na menopausa. Esta forma de AEH foi denominada AEH estrogênio-dependente (AEHED). Algumas mulheres são acometidas somente nos períodos em que há aumento dos estrogênios em relação ao seu nível basal e outras apresentam crises em qualquer época, porém com exacerbação nestes períodos. Nestas pacientes não foram verificadas alterações da concentração do inibidor de C1 nem do fator XII. Na pesquisa das alterações genéticas responsáveis pela doença não se verificou nenhuma alteração no elemento de resposta aos androgênios nem no elemento de resposta do fator XII aos estrogênios. Atualmente as hipóteses mais aceitas são a diminuição da enzima convertora da angiotensina e/ou a diminuição da aminopeptidase P, que podem explicar a diminuição do metabolismo da bradicinina. Entretanto, ainda não há comprovação de seu papel na patogênese da doença^{4,42,43}.

Androgênios

Os androgênios são utilizados como terapia do angioedema hereditário justamente por terem efeito contrário àquele dos hormônios femininos sobre a evolução da doença. As medidas adotadas usualmente para o tratamento da urticária e angioedema de causas diversas, como administração de anti-histamínicos, corticóides e adrenalina, não têm eficácia no tratamento do angioedema hereditário. Foi verificado que os androgênios podem modular a resposta imunológica propiciando um controle das crises a médio e longo prazo. Esta modulação parece ser através de um receptor-órfão de esteróides-tireóide específico para os androgênios nos linfócitos T potenciando as células Th1. São utilizados especialmente o danazol e oxandrolona no Brasil, já que o stanozolol não é disponível no Brasil. Os efeitos virilizantes destes medicamentos são menos importantes do que aqueles da testosterona, considerando-se que frequentemente os pacientes são do sexo feminino⁴⁴. Mesmo assim há sempre o risco de hepatotoxicidade e já foi descrita alteração do perfil lipídico e potencial aumento da aterogênese nos pacientes em uso destes medicamentos⁴⁵.

Hormônios tireoidianos

A prevalência de tireoidite auto-imune em pacientes com urticária crônica pode variar consideravelmente de acordo com o estudo realizado, podendo ser considerada bem maior ou até mesmo semelhante à da população geral. Estas diferenças ocorrem não apenas pela variabilidade dos grupos estudados, como também pelas diversas metodologias e critérios diagnósticos utilizados. A maioria dos estudos verificou maior prevalência de auto-imunidade tireoidiana em pacientes com teste do soro autólogo positivo. Uma das hipóteses levantadas para explicar esta maior associação entre as doenças seria o envolvimento direto

dos anticorpos antitireoidianos no desenvolvimento da urticária. Alguns pacientes com tireoidite auto-imune parecem ter anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) de classe IgE, além daqueles classicamente descritos de classe IgG. Os anticorpos IgE se ligariam, então, aos receptores de IgE dos mastócitos e estimulariam sua desgranulação. Outra explicação é a reação do organismo contra a peroxidase encontrada em alguns vegetais, cuja ingestão é suficiente para deflagrar os sintomas da urticária, entretanto, não foi possível encontrar os anticorpos anti-IgE em muitos pacientes estudados que apresentam as duas doenças e outros pacientes com anticorpos da classe IgE não apresentam urticária. Até o momento considera-se que os anticorpos anti-TPO são dirigidos especificamente contra a enzima tireoidiana e a explicação mais plausível para a maior associação entre as duas doenças é a mesma para a associação em um mesmo indivíduo de múltiplas doenças de origem auto-imune⁴⁶⁻⁵⁰.

Em relação à função tireoidiana, alguns autores descreveram melhora dos sintomas de urticária em indivíduos que iniciaram uso de levo-tiroxina (LT4), fossem hipotireoides (hipotireoidismo clínico ou subclínico) ou eutireoidianos com anticorpos positivos. A explicação é pela possível ação do TSH sobre a liberação de histamina, direta ou indiretamente, com melhora dos sintomas à medida que houvesse supressão dos seus níveis. Mas como outros trabalhos não mostraram melhora dos sintomas com a reposição hormonal, mesmo em pacientes com hipotireoidismo, este mecanismo de ação não parece ser responsável pelo quadro clínico^{48,51}. O uso de LT4 para indivíduos eutireoidianos não é indicado atualmente para nenhum paciente, portador ou não de urticária crônica, sendo discutível até mesmo a reposição hormonal indiscriminada em pacientes com hipotireoidismos subclínico.

Insulina

A alterações sobre o sistema imunológico causadas pelo uso de insulinas exógenas derivadas de animais, como boi e porco podem ser facilmente explicáveis pelas diferenças, ainda que mínimas, em suas estruturas moleculares e também pela presença de impurezas durante sua preparação. Podem ser produzidos anticorpos que causem alergias ou mesmo diminuição ou alteração no tempo de sua ação. Nestes casos é provável que a formação de complexos insulina-anticorpo (IgG) leve à desgranulação de basófilos e liberação de mediadores da inflamação. Mesmo no caso de insulinas humanas podem ocorrer tais alterações naquelas de longa duração de ação, como a NPH, em que também estão presentes zinco ou protamina, entretanto, quando um indivíduo desenvolve quadros alérgicos, como a urticária, pelo uso de insulina regular humana, em que são mínimas as chances de reações contra outros elementos que não a própria molécula do hormônio, é mais provável que o quadro seja por alergia ao látex da tampa de borracha do frasco, que é perfurado quando se aspira a insulina⁵².

Ao invés dos quadros alérgicos causados pela insulina propriamente dita, os quadros de urticária durante crises de hipoglicemia descritos por pacientes diabéticos podem talvez ocorrer pelo estímulo à liberação de CRH hipotalâmico, de catecolaminas e de acetilcolina⁵³.

Conclusões

Ainda é cedo para se afirmar quais as terapias hormonais que podem vir a substituir ou complementar os tratamentos utilizados atualmente para a urticária e angioedema, tendo em vista que muitos casos de urticária crônica ainda não têm a etiopatogenia elucidada e que o tratamento do AEH com androgênios ainda leva a efeitos colaterais indesejados e potencialmente graves. Por outro lado, embora seja muito difícil e complexo o estudo da

influência hormonal sobre o sistema imune, as pesquisas avançam rapidamente, principalmente na área básica. As novas descobertas sobre a participação dos hormônios entre as diversas comunicações dos sistemas nervoso e imunológico poderão indicar os melhores caminhos para pesquisas na área clínica, onde já se encontram tentativas promissoras de alívio dos sintomas dos pacientes acometidos com outras doenças de origem auto-imune ou não, como a psoríase e a dermatite atópica.

Referências

1. Chrousos G. The stress response and immune function: clinical implications. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 38- 67.
2. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiological reviews* 1989; 69: 1-31.
3. Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Vaistsur R *et al.* Illness, cytokines, and depression. Ann N Y Acad Sci 2000; 917:478-487.
4. Binkley KE, Davis III AE. Estrogen- dependent inherited angioedema. *Trans Apheresis Sci* 2003; 29: 215- 219.
5. Arlt W, Hewison M. Hormones and immune function: implications of aging. *Aging Cell* 2004; 3: 209-216.
6. Simons, FER. *Antihistamines*. In *Middleton's Allergy: principles and practice*. 6^ªed., St. Louis, Missouri, Mosby, p. 834- 869.
7. Spolsky BM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
8. Dhabhar FS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000;917:876-893.
9. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. *FASEB J* 2003; 17: 2176-2183.
10. Bamberg CM, Bamberg AM. The peripheral CRH/ urocortin system. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 290- 296.
11. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/ inflammatory response: acute and chronic effects. In *Neuroendocrine immune basis of the rheumatic diseases*. Ann N Y Acad Sci 1999; 876: 1- 13.
12. Luger TA, Brzoska T, Scholzen TE *et al.* The role of α -MSH as a modulator of cutaneous inflammation. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 232- 238.
13. Ichiyama T, Sato S, Okada K, Catania A, Lipton JM. The neuro-immunomodulatory peptide α -MSH. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 221- 226.
14. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrahypothalamic prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639- 669.
15. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 292- 312.
16. Matera L, Mori M. Cooperation of pituitary hormone prolactin with interleukin-2 and interleukin-12 on production of interferon- γ by Natural Killer and T cell. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000, 917: 505- 513.
17. Dimitrov S, Lange T, Fehm HL, Born J. A regulatory role of prolactin, growth hormone, and corticosteroids for human T-cell production of cytokines. *Brain Behav Immunol* 2004; 18: 368-374.
18. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8: 25- 30.
19. Koijman R, Gerlo S, Coppens A, Hooghe-Peters EL. Growth hormone and prolactin expression in the immune system. In *Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium*. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 534- 548.

20. Stimulating effect of growth hormone on cytokine release in children. Bozzola M, De Benedetti F, De Amici M, Jouret B, Travaglio P, Pagani S *et al.* Eur J Endocrinol 2003; 149:397-401.
21. Pagani S, Meazza C, Travaglio P, De Benedetti F, Tinelli C, Bozzola M. Serum cytokine levels in GH-deficient children during substitutive GH therapy. Eur J Endocrinol 2005; 152:207-210.
22. Sohmiya M, Kanazawa I, Kato Y. Effect of recombinant human GH on circulating granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils in patients with adult GH deficiency. Eur J Endocrinol 2005; 152: 211-215.
23. Marchetti B, Gallo F, Farinella Z. Gender, neuroendocrine-immune interactions and neuron-glia plasticity. In Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 678- 709.
24. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M. Melanotonin and its relation to the immune system and inflammation. In Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 376- 386.
25. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev 2005; 26: 662-687.
26. Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1 α 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4- mediated IgE production *in vitro*. Eur J Immunol 2002; 32: 3395- 3404.
27. Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90:469-477.
28. Baptiste AP, Baldwin JL. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: case report and review of the literature. Clin Mol Allergy 2004; 2: 10.
29. Piccinnini MP, Maggi E, Romagnani S. Environmental factors favoring the allergen-specific Th2 response in allergic subjects. In Neuroimmunomodulation – perspectives at the new millennium. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 844- 852.
30. Shahar E, Bergman R, Pollack S. Autoimmune progesterone dermatitis: effective prophylactic treatment with danazol. Int J of Dermatol 1997; 36: 708- 711.
31. Morison WL. Solar urticaria due to progesterone compounds in oral contraceptives. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19: 155- 156.
32. Farkas, H. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress - proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(3) Suppl: S51-S131.
33. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. Intern Immunopharmacol 2003; 3: 311-317.
34. Davis III AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. Trans Apheresis Sci 2003; 29: 195- 203.
35. Davis III AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Immunol 2005; 114: 3-9.
36. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weller JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. 2001; 98: 157- 163.
37. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C *et al.* C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol 2005; 139: 379- 394.
38. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine W. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med 2001; 161: 2417-2429.
39. Guimarães PV, Reis FAA, Valle SRO, Reza D, Abe AT, França AT. Angioedema hereditário. In França AT, Valle SRO - Urticária e angioedema – diagnóstico e tratamento. 2ª edição. Revinter, Rio de Janeiro, 2005, p. 177- 198.
40. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor deficiency and angioedema. Mol Immunol 2001; 38: 161- 173.
41. Visy B, Füst G, Vargat L, Szendei G, Takács E, Karádit I *et al.* Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. Clin Endocrinol 2004; 60: 508-515.
42. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000; 356: 213-17.
43. Binkley KE, Davis III AE. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 546- 550.
44. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatr Allergy 2002; 13: 153-161.
45. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karódi I, Romics L *et al.* Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. J Clin Endocrinol Metab 2005; 115: 864- 869.
46. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Black AK, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. 2005; 153: 331- 335.
47. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 408- 412.
48. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 66- 71.
49. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? Autoimmunity Rev 2002; 2: 69-72.
50. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 2003; 88: 517- 519.
51. Aversano M, Caiazza P, Iorio G, Ponticciello L, Laganá B, Lecce F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with l-thyroxine: a new TSH role in immune response? Allergy 2005; 60: 489- 493.
52. Silva MER, Mendes MJM, Ursich MJM *et al.* Human insulin allergy-immmediate and late type II reactions in a long-standing IDDM patient. Diabetes Res Clin Practice 1997; 36: 67- 70.
53. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1902- 1912.

Correspondência:

Fabiola Alves Aarão Reis

Praça Saens Peña, 45 / sala 1103 (grupo)

20520-900 - Tijuca – Rio de Janeiro – RJ

e- mail: fabiolaareis@yahoo.com.br