

# Urticária crônica e comorbidades mais frequentemente relacionadas

## *Chronic urticaria and more frequently related comorbidities*

Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho<sup>1</sup>, Roberta Fachini Jardim Criado<sup>1</sup>, Juliana Milhomem Tamanini<sup>1</sup>, Juliana Altieri Vaconcelos<sup>1</sup>, Bruna de Martino Martella<sup>1</sup>, Renata Junqueira<sup>1</sup>

Recebido da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre urticária crônica e doenças sistêmicas (síndrome metabólica, artropatias, doença vascular periférica e do trato gastrointestinal). **Métodos:** Estudo transversal, descritivo, de base clínica. Foi realizado um levantamento de dados por meio de prontuários de 95 pacientes, que estiveram em tratamento ambulatorial de rotina de abril de 2014 a abril de 2015, mediante assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente durante suas consultas de rotina no Ambulatório de Urticária. Para analisar a associação das doenças, foi utilizado o teste estatístico qui quadrado, considerando sexo feminino e masculino, e a doença. Consideraram-se relevância estatística as relações com  $p$  abaixo de 0,05 ( $p < 0,05$ ). O nível de significância adotado foi de 95%. O programa utilizado foi o Stata 11.0. **Resultados:** Artropatias foram positivas em aproximadamente 55% das mulheres do estudo e 17% dos homens ( $p = 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). Houve significância estatística na relação entre doença vascular e urticária crônica ( $p = 0,022$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). **Conclusão:** Não foi encontrada associação relevante estatisticamente para afirmar que houve confiança na associação entre diabetes e urticária crônica ( $p = 0,801$  e  $p > 0,05$ , respectivamente). Não se obteve relevância na relação com doenças do trato gastrointestinal ( $p = 0,437/p > 0,05$ ).

**Descritores:** Urticária; Doença crônica; Comorbidade; Artropatias; Gastropatias; Doenças vasculares; Doenças metabólicas

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between Chronic urticaria and systemic diseases such as metabolic syndrome, arthropathies, peripheral vascular disease, and gastrointestinal diseases. **Methods:** a cross-sectional, descriptive study of clinical basis. A survey of data was performed through the medical records of 95 patients who underwent routine outpatient treatment from April 2014 to April 2015, and signed an Informed Consent during their routine appointments in the Urticaria Clinic. To analyze the diseases associations we used the statistical Chi-square test, considering male and female patients, and the disease. Relations with  $p$  lower than 0.05 ( $p < 0.05$ ) were considered statistically relevant. Significance level was 95%. The software used was Stata 11.0. **Results:** Arthropathies were positive in approximately 55% of women in the study, and 17% of men ( $p = 0.001$  and  $p < 0.05$ , respectively). There was a statistically significant relationship between vascular disease and chronic urticaria ( $p = 0.022$  and  $p < 0.05$ , respectively). **Conclusion:** No statistically significant association was found to state that there was confidence in the association between diabetes and Chronic urticaria ( $p = 0.801$  and  $p > 0.05$ , respectively). No relevant relation was observed with gastrointestinal diseases ( $p = 0.437/p > 0.05$ ).

**Keywords:** Urticaria; Chronic disease; Comorbidity; Joint diseases; Gastrointestinal diseases; Vascular diseases; Metabolic diseases

### INTRODUÇÃO

Urticária é uma afecção cutânea inflamatória que acomete 15 a 30% da população. Estima-se que 25% dos adultos podem apresentar pelo menos um episódio de urticária na vida.<sup>(1)</sup> A urticária se apresenta por urticas transitórias, pruriginosas, de tamanhos variáveis, com palidez central e bordas bem definidas,<sup>(2,3)</sup> sendo classificada como aguda recidivante (episódios agudos com intervalos entre eles) e crônica (episódios sem intervalo, e com duração acima de 6 semanas).<sup>(4,5)</sup>

Sua fisiopatologia não é amplamente conhecida, e acredita-se que a ativação de mastócitos cutâneos seja o evento principal,<sup>(6)</sup> cuja degranulação é desencadeada por diversos estímulos, como contato com alérgenos, opioides, infecções virais, doenças endócrinas, inalantes, drogas, alimentos e corantes, fatores psicológicos e até estímulos físicos.<sup>(7)</sup> Após a degranulação, histamina, interleucinas (IL), leucotrienos e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) são os responsáveis pela migração de células inflamatórias sanguíneas para o local, resultando na lesão da urticária.<sup>(5)</sup>

1. Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Data de submissão: 29/02/2016 – Data de aceite: 22/04/2016

Conflito de interesse: não há.

Fontes de financiamento: Financiamento por parte dos autores.

#### Endereço para correspondência:

Juliana Milhomem Tamanini

Rua Príncipe de Gales, 821

CEP: 09060-650 – Santo André, SP, Brasil

Tel.: (11) 98141-1752 – E-mail: ju\_tamanini@hotmail.com

#### Número do registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público:

CAAE: 37869514.8.0000.0082

#### Número de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC: 82

Estudos atuais têm relacionado diversas comorbidades à urticária crônica (UC) em casos de UC que, após intensa investigação clínica e laboratorial não têm sua etiologia descoberta, são denominados UC idiopática (UCI).<sup>(6)</sup> Em um estudo realizado com pacientes portadores de UCI,<sup>(3)</sup> foi constatada a presença de IgG, anti-IgE e IgG anti-FcεRI em 45 a 55% dos pacientes, o que sugere um processo autoimune mediado por anti-IgE e anti-FcεRI, o que pode ser um indício da associação entre UC e outras doenças autoimunes.<sup>(8)</sup>

O quadro da UC com citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-6, TNF-α e proteína C-reativa (PCR) elevadas, é semelhante aos achados laboratoriais em portadores de síndrome metabólica (SM) – uma associação de obesidade, dislipidemia, intolerância a glicose e hipertensão arterial sistêmica, que é atualmente um problema de saúde pública.<sup>(8)</sup> Não só na SM, que abrange diversas doenças de etiologia endócrina e vascular, mas também nas doenças reumatológicas, há um aumento de fatores pró-inflamatórios citados, tão característicos da UC.<sup>(4)</sup>

A literatura atual aborda a relação entre SM<sup>(8)</sup> e doenças inflamatórias como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide e psoríase. No entanto, a relação entre a UC e demais comorbidades como SM, doenças reumatológicas, gástricas ou vasculares é pouco esclarecida, apesar de sua alta prevalência na população atual e da perspectiva de envelhecimento populacional e, conseqüentemente, do aumento de comorbidades.

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação de UC com doenças sistêmicas, como SM, artropatias, doença vascular periférica e do trato gastrointestinal.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, de base clínica. Participaram do estudo 95 pacientes do Ambulatório de Urticária do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), que estiveram em tratamento ambulatorial de rotina, de abril de 2014 a abril de 2015.

Os pacientes tiveram seus prontuários revisados por meio de uma ficha com sítios importantes para a avaliação da UC e do diagnóstico de demais comorbidades sistêmicas. O levantamento de dados foi realizado mediante assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente durante suas consultas de rotina no Ambulatório de Urticária.

Foram investigadas as principais comorbidades associadas (síndrome metabólica, doenças vasculares, reumatológicas e do trato gastrointestinal) considerando positivo o diagnóstico de doença quando este estava devidamente laudado no prontuário do paciente portador de UC.

Os critérios de inclusão foram os pacientes do Ambulatório de Urticária do Departamento de Dermatologia da FMABC que apresentassem a doença por um período maior que 6 semanas, com idade acima de 18 anos e que compreendessem e assinassem o Termo de Consentimento pós-informado. Os critérios de exclusão foram pacientes com urticária com duração menor que 6 semanas, com menos de 18 anos ou que não assinaram o Termo de Consentimento.

## Análise estatística

Para analisar a associação das doenças (diabetes, artropatias, doenças vasculares e do trato gastrointestinal) em pacientes com UC, foi utilizado o teste estatístico de qui quadrado. O nível de significância adotado foi de 95%. O programa utilizado foi o Stata 11.0

## RESULTADOS

A amostra conta com 95 pacientes, sendo 72 do sexo feminino, correspondendo respectivamente a 24,2 e 75,8%. A média de idade dos pacientes da amostra foi de 52 anos e meio, calculada por meio de desvio padrão. O paciente mais jovem do estudo tinha 18 anos e o mais velho, 89 anos. Dos 95 pacientes da amostra, 17 pacientes não apresentavam quaisquer das comorbidades pesquisadas além da UC. Dentre os 78 portadores de UC e comorbidades, 7 apresentavam artropatias em associação com doenças do trato gastrointestinal e, em 3 pacientes, observaram-se artropatias e doenças vasculares. Dois pacientes apresentaram doenças vasculares em concomitância com diabetes, três apresentaram doenças vasculares e gástricas e, em três, havia tanto diabetes quanto doenças do trato gastrointestinal (Tabelas 1 e 2).

Artropatias foram positivas em aproximadamente 55% das mulheres do estudo e 17% dos homens. Pôde-se estabelecer nível de significância estatística entre artropatia e UC ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 1.** Caracterização da amostra

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	23	24,2
Feminino	72	75,8
Idade	Média (DP)	Mínimo e máximo
	52,58 (14,7)	18-89

**Tabela 2.** Associação das comorbidades segundo sexo

Doenças	Sexo		Valor de p*
	Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Diabetes			
Não	20 (86,96)	64 (88,89)	0,801
Sim	3 (13,04)	8 (11,11)	
Artropatias			
Não	19 (82,61)	32 (44,44)	0,001
Sim	4 (17,39)	40 (55,56)	
Gastrite			
Não	15 (65,22)	53 (73,61)	0,437
Sim	8 (34,78)	19 (26,39)	
Varizes			
Não	23 (100,00)	58 (80,56)	0,022
Sim	0 (0,00)	14 (19,44)	

\* Qui quadrado.

A presença de varizes se fez em 14 pacientes, 100% do sexo feminino, com média de idade de 52 anos; nosso estudo encontrou significância estatística na relação entre doença vascular e UC ( $p=0,022/p<0,05$ ).

Com relação à associação entre diabetes e UC, foi encontrada a prevalência em 11,58% dos pacientes, sendo 11,11% do sexo feminino e 13,04% do sexo masculino. Não foi encontrada associação relevante estatisticamente para afirmar que houve confiança na relação entre diabetes e UC ( $p=0,801$ ;  $p>0,05$ ).

Na nossa população, gastrite acometeu 8 homens (34,78%) e 19 mulheres (26,39%). Apesar de serem estatísticas altas, não se obteve relevância nesta relação ( $p=0,437$ ;  $p>0,05$ ).

## DISCUSSÃO

A fisiopatologia da UC abrange a ativação de cascatas inflamatórias, das quais participam fatores quimiotáticos eosinofílico e neutrofílico, enzimas, histamina, heparina, TNF, derivados do ácido araquidônico e fatores ativadores de plaquetas (PAF). A liberação destes mediadores pode decorrer de reações imunológicas e não imunológicas.<sup>(9)</sup> Classicamente, os fatores imunes estão mais comumente envolvidos nas formas agudas de urticária, obedecendo as reações imunológicas tipo I (com participação de IgE cujos mastócitos a que se ligam tem altíssima afinidade pelo receptor Fc $\epsilon$ R1 nesses organismos) ou tipo III com participação de IgG e IgM.<sup>(10)</sup>

A partir dos anos 1990, porém, demonstrou-se existir UC autoimune devido à presença de autoanticorpos antirreceptores de alta afinidade por IgE e anti-IgE, que têm, como epítipo ao qual se ligam, a cadeia alfa 2 dos receptores de alta afinidade por IgE.<sup>(11)</sup> Tais autoanticorpos são encontrados não somente de 25 a 60% das UC, mas também em pacientes com doenças reumatológicas, demonstrando haver um elo bioquímico entre a etiologia dessas afecções.<sup>(12)</sup>

Recentemente, Confino-Cohen et al. mostraram que em 12,5% dos pacientes com UC havia uma doença autoimune adicional, 2,1% apresentavam duas doenças, e 0,1% apresentava até três doenças.<sup>(3)</sup> A artrite reumatoide aparece como um das doenças associadas com maior frequência à UC. A probabilidade de se ter artrite reumatoide foi 13,25 vezes maior em pessoas com UC<sup>(13)</sup> do que na população normal, e o principal marcador laboratorial da AR, fator reumatoide, foi relatado por Ryhal et al., por ser significativamente aumentada em pacientes com UC.<sup>(13)</sup>

Em mulheres com UC, o desenvolvimento de síndrome de Sjögren ou Lúpus Eritematoso Sistêmico também é significativamente maior. No estudo de Confino-Cohen et al., a maioria dos pacientes recebeu o diagnóstico de uma doença autoimune adicional até 10 anos após o diagnóstico de UC.<sup>(3)</sup> Asero et al.<sup>(14)</sup> também associam doença celíaca e UC, bem como a coexistência do fenômeno de Raynaud e anticorpos positivos anticentrômero, e Sabroe et al. associam a vitiligo e anemia perniciosa.<sup>(15)</sup>

Tem sido demonstrado que UC têm uma associação genética com HLA-DR4 e alelos HLA-DQ8.<sup>(16,17)</sup> Curiosamente, HLA-DR4 está fortemente associada com a artrite reumatoide.<sup>(18)</sup> e os alelos HLA-DQ8 se relacionam com doença celíaca e diabetes.<sup>(19)</sup> Estes casos e estudos destacam que a UC tem ligação

intrínseca com o complexo sistema de mensageiros do sistema imune, de modo que sua etiologia, manifestações clínicas e comorbidades se tornam abrangentes e idiossincráticas.

No nosso estudo, foi encontrada associação fortemente positiva entre pacientes femininas com urticária e artropatias, fazendo-se presente em aproximadamente 55% da população feminina da amostra. Na população geral da amostra, fez-se presente em 46% dos pacientes. Na população geral do Brasil, porém, verificou-se, por meio de um estudo multicêntrico, que a prevalência desta doença varia de 0,2 a 1,0% nas macrorregiões do país.<sup>(20)</sup>

No estudo foi encontrada a associação entre UC e doenças vasculares em 14 pacientes, com média de idade de 52 anos e todos do sexo feminino. Entre as alterações vasculares possíveis, encontramos prevalência de varizes de membros inferiores, que, apesar de ser a doença vascular mais comum na população geral,<sup>(21)</sup> faz-se fortemente presente em pacientes com UC. Nosso estudo apresentou significância estatística na relação entre doença vascular e UC ( $p<0,05$ ).

Uma análise recente da incidência de doenças venosas<sup>(22)</sup> no Brasil reitera os dados apresentados no estudo e na literatura ao mostrar que, em mulheres com mais de 48 anos, 67,79% apresentavam sintomas e veias proeminentes, enquanto, do grupo masculino, apenas 13,97% foram considerados sintomáticos com algumas veias proeminentes.<sup>(23)</sup> UC e varizes têm, portanto, também uma relação epidemiológica: a prevalência em mulheres de meia idade.

A dificuldade de se estabelecer a etiologia da UC, já discutida, justifica a denominação de UCI estar presente de 70 a 95% dos casos.<sup>(23)</sup> Apontam-se fármacos e conservantes alimentícios, assim como viroses e infecções bacterianas como possíveis desencadeadoras do quadro, mas é unânime que faltam evidências para afirmá-lo. Apesar disso, há, na literatura, pesquisadores tentando encontrar um vínculo entre a prevalência da infecção por *Helicobacter pylori*,<sup>(24)</sup> uma bactéria que costuma se alojar no trato gastrointestinal, desencadeando a gastrite e a de UC.

Gastrite é um processo inflamatório do estômago que pode ser causado de formas diferentes, sendo a mais comum delas a infecção por *H. pylori*. Estima-se que cerca de 70% da população brasileira tem esta bactéria alojada no estômago,<sup>(25)</sup> mesmo que poucos saibam disso, pois sua infecção demora a se tornar sintomática.

Estudos foram realizados com populações que apresentavam concomitantemente a infecção no trato gastrointestinal e os sintomas crônicos de urticária, submetendo os pacientes a um tratamento efetivo de erradicação da bactéria. Após realizado, observou-se a melhora dos sintomas atópicos,<sup>(26)</sup> comprovando a erradicação da colonização como um tratamento eficaz da sintomatologia dermatológica em pacientes na vigência das duas comorbidades.<sup>(27)</sup>

Pesquisa realizada na Rússia comparou uma população também em vigência de ambos os acometimentos a outra população desprovida de ambos.<sup>(28)</sup> Todos os pacientes foram submetidos à dosagem de anticorpos contra *H. pylori*, IgG, IgM, IgA e IgE. As duas populações apresentavam número igual de anticorpos totais, mas, no entanto, a dosagem de IgE específico contra a bactéria era consideravelmente maior nos pacientes com as duas

comorbidades, de modo que associou-se a vigência da infecção à resposta imunológica (atópica).<sup>(27)</sup>

Há ainda pesquisas em que tal associação mostrara-se inconclusivas. Trabalhos que pesquisem a relação entre UC e outras formas de gastrite (não causadas por *H. pylori*) não foram encontrados.<sup>(28)</sup>

Na presente pesquisa, dos 95 pacientes analisados, todos com sintomas de urticárias, apenas 27 (28,13%) apresentaram queixa de gastrite ou epigastralgias, de modo que não conseguimos evidenciar nenhuma relação entre a comorbidade dermatológica e a gástrica, sendo os resultados estatisticamente irrelevantes.

Por mecanismos ainda não bem esclarecidos, sabe-se que doenças endócrinas, como o *diabetes mellitus*, podem estar relacionadas à etiologia da urticária. Acredita-se que esta associação esteja relacionada à liberação de histamina desencadeada por essas doenças.<sup>(29)</sup>

Encontrou-se uma prevalência de 11,58% de pacientes que referiram ter diabetes em associação com a urticária, sendo 11,11% do sexo feminino e 13,04% do sexo masculino. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013, a frequência do diagnóstico referido de diabetes foi de 6,2% na população de adultos (maior que 18 anos), sendo 5,4% em homens e 7,0% em mulheres (intervalo de confiança de 95%).<sup>(28)</sup>

Apesar de a UC e o diabetes dividirem vias bioquímicas, como a da histamina, neste estudo não foi encontrada associação relevante estatisticamente para se afirmar tal relação ( $p=0,801$ ).

## CONCLUSÃO

A associação positiva entre urticária crônica e artropatias foi encontrada no estudo reforçando os dados presentes na literatura e as semelhanças etiológicas entre essas doenças.

Há relação também entre urticária crônica e doenças vasculares também foi significativa, porém não há, na literatura, relação etiológica entre elas, concluindo-se que a epidemiologia delas se assemelha, aparecendo ambas em mulheres de meia-idade.

## REFERÊNCIAS

1. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(6 Pt 2):S465-528. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(2):264. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):413.
2. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(3):259-63.
3. Confino-Cohen, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
4. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Coexistence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):156-60.
5. Papadopoulos J, Karpouzis A, Tentis J, Kouskoulis C. Assessment of Interleukins IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in Acute Urticaria. *J Clin Med Res*. 2014;6(2):133-7.
6. Yadav S, Kanwar A, Parsad D, Minz R. Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity: perplexing association. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):325.
7. Losol P, Yoo HS, Park HS. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(1):13-21.
8. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
9. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol*. 1969;81(8):588-97.
10. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73.
11. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):465-74; quiz 475.
12. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kocahn JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-604.
13. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(1):16-20.
14. Asero R, Lorini M, Tedeschi A. Association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity and Raynaud phenomenon with anticentromere antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1129-30.
15. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Balck AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):443-50.
16. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140(5):853-8.
17. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, Luddi A, Margollicci MA, Balestri P, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(5):248-54.
18. Cherian MP. Influence of HLA DQ 2/8 genotypes in predisposing type 1 diabetes in siblings of a Saudi family with paternally inherited chromosomal translocations. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(5-6):569-72.
19. Schoonbrood TH, Hannema A, Fijen CA, Markusse HM, Swaak AJ. C5 deficiency in a patient with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1389-90.
20. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LF, Cunha MF, Radominski S, Oliveira SM, et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33(5):169-73.
21. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986;15(2):210-7.
22. Viarengo LM, Meirelles GV, Potério Filho J. Tratamento de varizes com laser endovenoso: estudo prospectivo com seguimento de 39 meses. *J Vasc Bras*. 2006;5(3):184-93.
23. Scuderi A, Raskin B, Al Assal F, Scuderi P, Scuderi MA, Rivas CE, et al. The incidence of venous disease in Brazil based on the CEAP classification. *Int Angiol*. 2002;21(4):316-21.
24. Persechino S, Annibale B, Caperci C, Persechino F, Narcisi A, Tammara A, et al. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori*: a specific pattern of gastritis and urticaria remission after

- Helicobacter pylori eradication. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):765-70.
25. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Indian J Med Sci*. 2008;62(4):157-62.
  26. Daudén E, Jimenez-Alonso I, García-Diez A. Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2000;39(6):446-52.
  27. Lazebnik LB, Chernutskaia SP, Gervazieva VB, Sukhareva GV. [H. pylori in development of allergic diseases in patients with gastroduodenal diseases]. *Rev Arkh*. 2008;80(12):63-6.
  28. Zeitune JM, Monici LT. Gastrites: como diagnosticar e tratar. *RBM Rev Bras Med*. 2000;57(12):33-43.
  29. Iser BP, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HO, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol. Serv Saúde*. 2015;24(2):305-14.
  30. Criado RF, Criado PR, Sittart JA, Pires MC, Mello JF, Aun WT. Urticária e doenças sistêmicas. *Rev Assoc Med Bras*. 1999; 45(4):349-56.