epublicação

cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Normalmente a urticária é benigna e autolimitada, mas pode causar um desconforto considerável. Algumas formas de urticária prolongam-se anos ou décadas, afetando substancialmente a qualidade de vida do doente

Urticária aguda e crónica

DATA 2020-11-02 **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

A urticária é uma condição dermatológica comum, que se apresenta com pápulas intensamente pruriginosas e bem circunscritas,[1,2] com um centro inflamado palpável, geralmente cercado por eritema,[3-5] variando de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro.[1,2,4] As lesões podem crescer e coalescer rapidamente.[1,2] A urticária pode aparecer em qualquer parte da pele,[6,7] podendo ser localizada ou mais disseminada.[6]

A urticária pode ser acompanhada de angioedema, edema localizado na derme inferior e no tecido subcutâneo, que pode ser doloroso,[5,7-9] e ardente.[1,8] Apresenta-se principalmente na face, lábios, boca,[1,6,7] pálpebras, trato aerodigestivo superior, órgãos genitais e extremidades.[1,2]

O início dos sintomas da urticária é rápido. As lesões costumam ser transitórias,[1-3,6-9] desaparecendo em 30 minutos a 24 horas sem tratamento.[1,5,8,10] Geralmente não são dolorosas e não deixam marcas.[2] O angioedema tem uma resolução mais lenta, podendo demorar até 72 horas.[5,7,9]

A urticária que está presente há menos de seis semanas é aguda.[1,2,7] A urticária crónica, com sinais e sintomas recorrentes na maioria dos dias da semana,[2] persiste por mais de seis semanas.[1,2,7] Atualmente, esta é subdividida em urticária espontânea crónica (UEC) e urticária induzível crónica (UIC).[3,4,10,11] As duas formas podem coexistir.[1,3,10,11]

A UEC não é desencadeada por fatores identificáveis.[12] A UIC pode ser desencadeada por estímulos físicos, como exposição ao calor ou ao frio, pressão aplicada na pele, água, luz solar ou vibração.[4,6,13] Muito frequente é o dermatografismo,[4,8] que é uma resposta exagerada a uma pressão, fricção ou arranhão relativamente leves.[8,13]

Algumas formas de urticária prolongam-se anos ou décadas, afetando substancialmente a qualidade de vida do doente, associando-se a alterações do sono e depressão.[3,6,10,11] O angioedema da língua e da laringe pode causar obstrução aguda das vias aéreas superiores, exigindo medidas de emergência. Muito ocasionalmente, a urticária pode progredir para anafilaxia e, inversamente, a urticária pode ser uma característica de reações anafiláticas.[3]

A urticária afeta até 20% da população em algum momento das suas vidas.[1,2,5,11] A urticária aguda é muito mais comum do que a crónica.[6] Esta é mais comum em adultos e afeta mais frequentemente as mulheres.[4]

Urticária e angioedema resultam principalmente da ativação de mastócitos e também de basófilos,[2,7] o que resulta na libertação de histamina (que causa prurido) e de outros mediadores vasodilatadores (que causam inflamação),[2,3,6] como leucotrienos e prostaglandinas, fator de necrose tumoral ou interleucinas.[4] A imunoglobulina E (IgE) frequentemente medeia essa libertação, mas também pode ocorrer uma ativação não-IgE e não-imunológica dos mastócitos.[1]

Na urticária aguda podem ser identificadas causas, mas em cerca de metade dos doentes são desconhecidas.[4] A urticária crónica é idiopática em 80 a 90% dos casos.[1] Em muitos casos, pode estar envolvida uma reação autoimune.[6]

Causas de urticária aguda de início recente:

- Infeções por vírus ou bactérias, principalmente em crianças, e por parasitas.
- As reações alérgicas imediatas do tipo I mediadas por IgE geralmente envolvem urticária, que ocorre minutos a duas horas após a exposição ao alérgeno. Pode limitar-se à pele ou formar parte de uma reação sistémica (anafilaxia). São causadas por:

- Medicamentos (antibióticos);
- Picadas e mordeduras de insetos;
- Látex;
- Alimentos (leite, ovos, amendoim, nozes, soja e trigo) são causa frequente de urticária em crianças. Nos adultos: peixes, moluscos, nozes e amendoins;
- Aditivos alimentares (compostos naturais, como o corante alimentar amarelo e o vermelho carmim). Os sintéticos raramente são uma causa.
- Contato físico com alérgenos (frutas, vegetais ou mariscos crus);
- Reações de transfusão.

Em caso de urticária generalizada ou angioedema há risco de anafilaxia na reexposição ao alérgeno, devendo os doentes evitar as potenciais causas.

epublicação
cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Urticária aguda e crónica

DATA 2020-11-02 **AUTOR**; Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

- Ativação direta de mastócitos por mecanismo não mediado por IgE. Causada por: medicamentos (opiáceos, relaxantes musculares, vancomicina e meios de contraste); alimentos (tomates e morangos, principalmente em crianças), as vezes denominados "pseudoalérgenos" - também existem alergias a esses alimentos mediadas por IgE; plantas (urtiga).
- Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) podem desencadear urticária/angioedema por mecanismo: pseudoalérgico (não-imunológico) – observada com inibidores da ciclooxigenase 1 (COX-1); alérgico – reações a AINE, que podem ser graves.
- Síndrome escombroide - Ingestão de peixe mal preservado (geralmente atum) com grandes quantidades de histamina.
- Causas incomuns incluem fatores físicos, doença do soro e distúrbios associados a hormonas (progesterona).[2]

O **diagnóstico** da urticária, particularmente da aguda, é geralmente clínico e com base na história.[1,6] Para a sua identificação é importante a obtenção de dados como: início, localização, sintomas sugestivos de anafilaxia, medicamentos, alergias, infeções ou viagens recentes, história familiar e possíveis doenças sistémicas. A anafilaxia, que apresenta sintomas não cutâneos (pieira, taquicardia, hipotensão, diarreia, vómito, dor abdominal ou tontura), deve ser descartada.[1] As abordagens de tratamento são diferentes.[4]
Em lesões persistentes por mais de 24 horas, dolorosas, ou com equimoses residuais, pode ser considerada uma vasculite urticariforme,[2,7,11] caracterizada por inflamação dos pequenos vasos sanguíneos.[6,7] A mastocitose sistémica envolve órgãos internos, além da pele. Inicialmente, a urticária pode-se confundir com eritema multiforme, mas neste surgem bolhas.[4]
Raramente, a urticária pode ser uma característica de patologias sistémicas: lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, doença celíaca,[1,2] doença autoimune da tiroide e outras doenças autoimunes.[2]
Um angioedema sem urticária, menos frequente,[4] pode relacionar-se com situações graves, como angioedema por medicamentos (por ex., inibidores da enzima de conversão da angiotensina), angioedema idiopático e deficiência hereditária ou adquirida de inibidor da C1-esterase.[2,3,11]

Tratamento da urticária aguda

Os fatores desencadeantes, se identificados, devem ser evitados.[1,6]
Os doentes devem ser alertados para procurar aconselhamento médico urgente se surgirem problemas respiratórios agudos ou na deglutição.[3]
Os **anti-histamínicos H1 de segunda geração** (loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, levocetirizina, ebastina, bilastina, rupatadina) são minimamente sedativos e são recomendados como terapêutica de primeira linha.[1,2,5,13] Muito raramente foram descritas reações de hipersensibilidade idiossincráticas. Podem causar cefaleia, fadiga, sonolência, insónia e erupção cutânea. A cetirizina tem a maior probabilidade de causar sedação.[13]
O tratamento elimina as lesões em alguns doentes, em outros reduzirá o prurido.[2] Não há dados que mostrem maior eficácia de um fármaco sobre outro.[2,5] É recomendável ensaiar pelo menos dois, pois a resposta e a tolerância variam interindividualmente.[3]
Se necessário para o controlo dos sintomas, os anti-histamínicos podem ser usados em doses duas a quatro vezes a habitual.[1,3,13] Com estas doses pode surgir sonolência.[2]
Os **anti-histamínicos H1 de primeira geração** (difenidramina, hidroxizina, prometazina, clorofenamina, dexclorofeniramina), têm ação mais rápida. Contudo, requerem doses mais frequentes e causam mais efeitos adversos, incluindo sedação, confusão, tontura, diminuição da concentração e do desempenho psicomotor.[1,2] Devem ser usados com precaução em idosos pelos efeitos anticolinérgicos[1,13] (boca seca, diplopia, visão turva ou retenção urinária).[2] Também podem ocorrer convulsões e anomalias na condução cardíaca. Podem interagir com o álcool e com fármacos que afetam o sistema nervoso central, como analgésicos, hipnóticos ou sedativos.[13] A hidroxizina deve ser evitada em casos de prolongamento do intervalo QT ou se existirem fatores de risco para este.[6]
Atualmente, os anti-histamínicos H1 de primeira geração têm pouco lugar na terapêutica.[13] Podem ser úteis, por exemplo, se o prurido interferir no sono.[3,6] Em doentes com baixo risco de complicações (jovens e saudáveis), o uso de um anti-histamínico H1 deste tipo ao deitar e de outro de segunda geração durante o dia é uma alternativa razoável.[2] Há fármacos deste grupo disponíveis por via parentérica para um início de ação mais rápido.
Em urticária moderada a grave, com sintomas mal controlados, têm sido adicionados **anti-histamínicos H2** (cimetidina, famotidina ou ranitidina).[1,2] Podem melhorar o controle em casos refratários,[6] mas poucos dados apoiam o uso.[2] Se os sintomas persistirem pode adicionar-se um ciclo breve de **corticosteroides** orais.[2,11]

O tratamento do **angioedema agudo** é similar, sendo os corticosteroides mais frequentemente recomendados. O angioedema maciço da língua ou da laringe é uma emergência médica pelo risco de obstrução das vias aéreas.[1]
Em caso de sintomas ameaçadores (angioedema oral/faríngeo), desregulação circulatória, dispneia ou urticária generalizada, anti-histamínicos e corticosteroides são administrados de imediato. A progressão a choque anafilático deve ser combatida com a administração de adrenalina.[11] Em história de angioedema grave, potencialmente fatal, são prescritos autoinjetores de adrenalina para uso em emergências,[1,3] com adequada educação do doente sobre o seu uso.[3]

Tratamento da urticária crónica

A UEC tem uma alta taxa de remissão espontânea.[9] Devem-se evitar fatores exacerbadores, se identificados.[7]
As normas sugerem uma abordagem gradual. Como na urticária aguda, a base do tratamento são os **anti-histamínicos H1 de segunda geração**,[1,4-7,10-13] que devem ser administrados regularmente.[1,3,7,12] A eficácia na UEC tem sido comprovada num grande número de ensaios clínicos.[10] Os estudos comparativos são limitados e nenhum fármaco se mostrou superior. Uma vez alcançado o controle sintomático, o anti-histamínico deve ser continuado por 3-6 meses.[6] Foram apenas observados eventos adversos menores.[9]
Se os sintomas se mantêm, diversas normas sugerem aumento da dose de anti-histamínicos H1 até quatro vezes a dose padrão (uso *off-label*),[1,4,7,9,10-13] como tratamento de segunda linha. Os estudos mostraram benefício das doses mais elevadas.[4]
Os **anti-histamínicos de primeira geração** mostraram ser eficazes em UEC. Não são um tratamento de primeira linha pelos efeitos colaterais significativos, principalmente nas populações pediátrica

epublicação
cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Urticária aguda e crónica

DATA 2020-11-02 | **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

e geriátrica já referidos.[9,10] Se necessário, a dose pode ser aumentada, informando o doente sobre os efeitos colaterais.[12]
Pela existência de resultados discordantes nos estudos e por falta de dados,[9,11] os **anti-histamínicos H2** têm sido retirados de algumas das recomendações de tratamento da UEC mais recentes.[11,14] A adição de um **antagonista dos recetores de leucotrienos** (como montelucaste) a um anti-histamínico pode ser útil em doentes selecionados.[6,9,11] Contudo, os ensaios clínicos não mostraram um benefício significativo,[4,5] e não existem dados a longo prazo.[9] Não fazem parte das recomendações de tratamento da UEC mais atuais.[10,14]
Doentes com alteração significativa da qualidade de vida recebem tratamento especializado, considerando-se a adição de terapêutica imunomoduladora.[3]
Em doentes que não responderam a doses elevadas de anti-histamínicos de segunda geração, o **omalizumab** é considerado por muitos a opção de terceira linha,[4,5,10-14] como complemento ao anti-histamínico.[5] O omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-IgE.[2,7,11] Reduz os níveis de IgE livre e do recetor de IgE de alta afinidade, essenciais para a ativação de mastócitos e basófilos.[9] Em ensaios aleatorizados e controlados o omalizumab mostrou ser eficaz, seguro e bem tolerado no tratamento da urticária crónica refratária,[4,5,10,11] em doses de 150 e 300 mg por via subcutânea a cada 4 semanas.[4,5,7] A administração de 300 mg parece ser mais eficaz.[5,11,14] O omalizumab impede o desenvolvimento de angioedema, melhora significativamente a qualidade de vida, é adequado para tratamento a longo prazo e, após descontinuação, trata eficazmente uma recaída.[5] Os efeitos colaterais mais comuns incluem cefaleia, fadiga e reações no local da injeção.[9]

A **ciclosporina** é uma alternativa *off-label*[5,14] à associação de histamínico H1 e omalizumab para a UEC refratária.[5,7,10,11,14] Pode ser considerada se não houver resposta ao omalizumab em 6 meses, ou se a situação for intolerável.[4] A ciclosporina reduz a libertação de histamina pelos mastócitos e basófilos,[8,14] e afeta a atividade das células T.[8] A ciclosporina combinada com um anti-histamínico H1 de segunda geração mostrou eficácia na UEC em diversos ensaios.[5,7] Uma dose típica para um adulto é de 200 mg/dia, mas, se necessário, pode ser utilizada a 250 mg ou 300 mg no máximo.[14] A dose e a duração devem ser minimizadas para evitar eventos adversos,[7,11] como hipertensão, alterações hepáticas, imunossupressão e aumento do risco de malignidade.[11] A pressão sanguínea e a função renal devem ser monitorizadas durante o tratamento,[4,9,10] por exemplo, a cada 4 a 6 semanas.[14] Também devem ser monitorizados os níveis plasmáticos do fármaco para evitar toxicidade.[4,10]
Têm sido referidas **outras opções terapêuticas**, como por exemplo: dapsona, sulfassalazina, metotrexato, imunoglobulina intravenosa, micofenolato de mofetil, tacrolímus, hidroxicloroquina, fototerapia ou plasmaferese.[3,5,7,11,14] Os dados são muito limitados, mas podem proporcionar algum benefício em doentes selecionados.[4,5,14]
No tratamento da UIC, se o desencadeante for conhecido, pode ser tomado um anti-histamínico umas duas horas antes da exposição.[7] Os anti-histamínicos são usados como tratamento sintomático de forma similar ao tratamento da UEC.[11] O omalizumab também pode ser uma opção.[5,11]

Uso de corticosteroides

Um ciclo curto de corticosteroides orais pode ser útil na urticária aguda e nas exacerbações da UEC.[5,14] O uso nestas, embora amplamente aceite, não tem sido muito estudado.[9] Os corticosteroides podem ajudar a reduzir a duração das crises.[7] A dose e a duração ideais não foram sistematicamente estudadas, as recomendações variam.[12] Os corticosteroides são usados durante 3 a 10 dias (por ex., dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg de prednisolona),[1,11] seguida de redução gradual.[5] Devem ser limitados a um máximo de 10 dias.[5,11,14] O uso prolongado ou frequente não é recomendado, pelos efeitos colaterais consideráveis.[1,2-5,9-11,14] As pessoas com diabetes, hipertensão ou doença cardiovascular significativas têm um alto risco de morbilidade com estes fármacos.[9] Os anti-histamínicos devem ser continuados durante e após o uso de corticosteroides, pois alguns doentes experimentam exacerbações ao serem diminuídos ou interrompidos.[2] Os corticosteroides tópicos não são recomendados, embora a curto prazo possam ser úteis na urticária aguda.[3]

Referências bibliográficas

1. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2017 [acedido a 18-06-20); 95(11): 717-724. Disponível em: https://www.aafp.org/afp/2017/0601/p717.pdf
2. Asero R. New-onset urticaria. UpToDate. Topic last updated: Apr 02, 2020. Disponível em: www.uptodate.com
3. Tidman MJ. Managing urticaria in primary care. Practitioner. 2015; 259(1779): 25-3.
4. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018; 14(Suppl 2): 59. doi:10.1186/s13223-018-0288-z
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018; 73(7): 1393-1414. doi:10.1111/all.13397
6. Urticaria Patient UK. [acedido a 20-06-20) Disponível em: https://patient.info/doctor/urticaria-pro
7. Dabija D, Tadi P. Chronic Urticaria. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [acedido a 18-06-20) Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555910/
8. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54(1): 88-101. doi:10.1007/s12016-017-8628-1
9. CSU Working Party, Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). Chronic spontaneous urticaria (CSU) guideline. 2020. [acedido a 18-06-20) Disponível em: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Position_Paper_CSU_2020.pdf
10. Westby EP, Lynde C, Sussman G. Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines. Skin Therapy Lett. 2018 [acedido a 20-06-20]; 23(3): 1-4. Disponível em: http://www.skintherapyletter.com/urticaria/chronic-urticaria-following-practice-guidelines/
11. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges. 2014; 12(11): 997-1009. doi:10.1111/ddg.12441
12. Khan DA. Chronic spontaneous urticaria: Standard management and patient education. UpToDate. Topic last updated: Apr 03, 2020. Disponível em: www.uptodate.com
13. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. Aust Prescr. 2018; 41(2): 41-45. doi:10.18773/austprescr.2018.013
14. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(4): 1097-1106. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.013