

Curso Avançado de Alergologia e Imunologia Clínica

Módulo Diagnóstico e Tratamento em Alergia

Dr. Luiz Piaia Neto
2022

Diagnóstico e Tratamento em Alergia

1. Sistema Imune
2. Imunodeficiências
3. Diagnóstico e Tratamento em Alergia
4. Reação a veneno de Insetos himenópteros
5. Dermatite Atópica
6. Reações Adversas a Drogas
7. Urticária e Angioedema
8. Anafilaxia
9. Dermatite de Contato
10. Alergia Alimentar
11. Rinite Alérgica

12. Conjuntivite Alérgica
13. Asma
14. ABPA
15. Pneumonites
16. Alergia Ocupacional
17. Alergia ao Látex
18. Bebê Chiador
19. Vasculites
20. Imunoterapia
21. Asma – GINA
22. Asma – DPOC - ACO
23. O que é um Alergologista

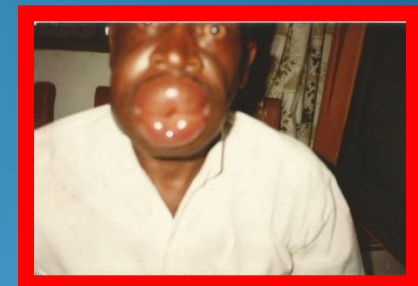
URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Definição

- ❑ A urticária é caracterizada pelo rápido aparecimento de **urticas**, as quais **podem ser acompanhadas pelo angioedema**.
- ❑ O **edema da derme superficial** é denominado **urticária**, enquanto o **edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal** é chamado de **angioedema**

❑ **Urtica** é o nome que é dado a um tipo de erupção cutânea, pruriginosa, caracterizada por **placas**

❑ **Placa**: elevação sólida circunscrita de altura inferior a 1cm que se estende por vários centímetros ou confluência de pápulas.



URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Definição

❑ URTICÁRIA (PÁPULAS/VERGÕES)

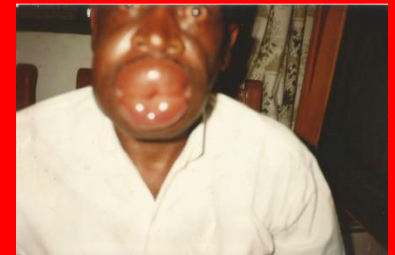
- Edema central de tamanho variável, quase invariavelmente **circundado por eritema reflexo**
- Associação a **coceira (prurido)** ou, algumas vezes, sensação de queimação
- **Natureza fugaz**, com a **pele** voltando a sua aparência **normal** em **1-24hs**



urticária em braço

❑ ANGIOEDEMA

- ❑ **Inchaço súbito**, pronunciado, eritematoso ou não, da **derme inferior e subcutâneo**
- ❑ Mais frequente **sensação de dor do que coceira**. Envolvimento frequentemente de mucosas
- ❑ **Resolução mais lenta** que as pápulas, podendo durar até 72h



URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Classificação

❑ De acordo com as manifestações clínicas:

Tipos de urticária	Duração
Urticária espontânea	
1. Urticária aguda	1. Inferior a 6 semanas
2. Urticária crônica	2. Superior a 6 semanas
2a. Urticária crônica contínua (persistente)	Diária ou quase diariamente durante a semana
2b. Urticária crônica recorrente (intermitente)	Períodos livres de sintomas variando em dias a semanas

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Epidemiologia

- ❑ Nas pessoas em geral: 10 a 20% da população irão manifestar sintomas em algum momento da vida. Crônica: 3%
- ❑ Em crianças: urticária em geral até 5%. Crônica 0,3%
- ❑ Dois ou mais subtipos diferentes de urticária podem coexistir no mesmo paciente

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Urticária Aguda (causas)

- ❑ Placas eritemato - edematosas grandes, pruriginosas, de início súbito e duração efêmera, acompanhadas, com frequência, de fenômenos gerais.
 - ❑ Pode persistir por horas e até dias.
 - ❑ Não é tão difícil encontrar o fator desencadeante ?
 - ❑ Duração: < 6 semanas
-
- ❑ Com ou sem angioedema, é a manifestação mais comum de Reação adversa a alimentos e aditivos alimentares: 40 – 60% (?)
 - ❑ Relação com medicamentos: também é comum, ocorrendo dentro de 24h da ingesta:
 - Penicilinas
 - Sulfas
 - AINH

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Urticária Aguda (causas)

- Origem idiopática
- Alimentos: frutas (por exemplo, morango), frutos do mar, castanhas, condimentos, chá, chocolate e produtos de laticínios
- Medicamentos: antibióticos (por exemplo, penicilinas e sulfonamidas), ácido acetil-salicílico e antiinflamatórios não hormonais, morfina e codeína
- Hemoderivados
- Radiocontrastes
- Infecções virais e doenças febris
- Picadas de abelha e vespa

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

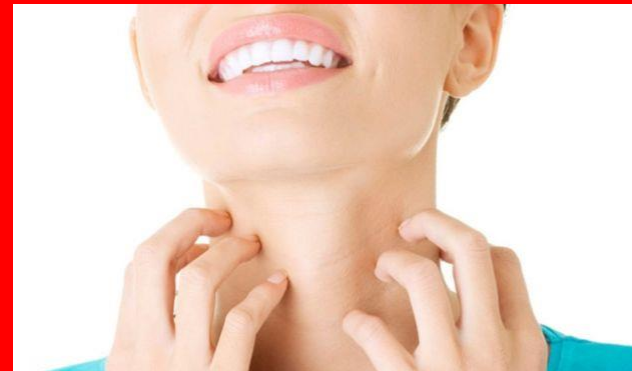
Urticária Crônica

- ❑ Quando persiste por mais de seis semanas
 - ❑ Atinge cerca de até 3% da população
 - ❑ Evolução recorrente, pode prolongar-se até mesmo por anos
 - ❑ Há tendência à cura espontânea
 - ❑ Raramente, apesar de investigação adequada, se encontra a etiologia.
 - ❑ Causas mais comuns:
 - Idiopática
 - Auto Imune
-
- ❑ Grande impacto na qualidade de vida – comparável a pacientes com psoríase e com doença coronariana grave
 - ❑ Afeta 3% da população

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Urticária Crônica (Objetivos)

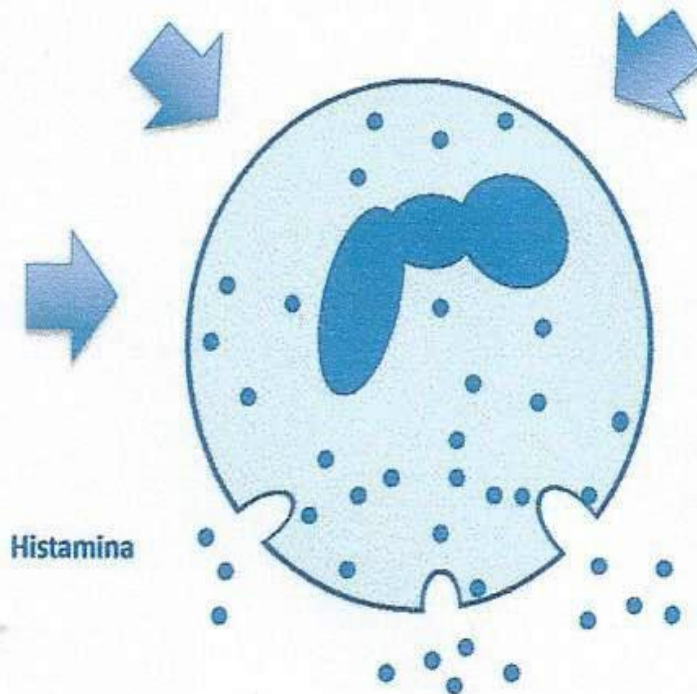
- ❑ Tentativa de identificação do fator causal
- ❑ Tratamento eficaz



URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Urticária Crônica

a urticária é uma doença mediada por mastócitos



Sintomas da UCE

Pápulas

Prurido

Eritema
Reflexo

Angioedema

QUE ESTÍMULO LEVA O MASTÓCITO A DESGRANULAR NA URTICÁRIA?

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Urticária Crônica (mecanismos)

❑ A estimulação dos mastócitos na pele pode ocorrer por:

1. Estímulo antigênico da IgE ligada ao receptor de alta afinidade para IgE (FcεR1α);
2. Ativação do complemento (frações C3a e C5a);
3. Estímulos diretos como a acetilcolina;

Processo auto imune

❑ A estimulação dos mastócitos na pele pode ocorrer por:

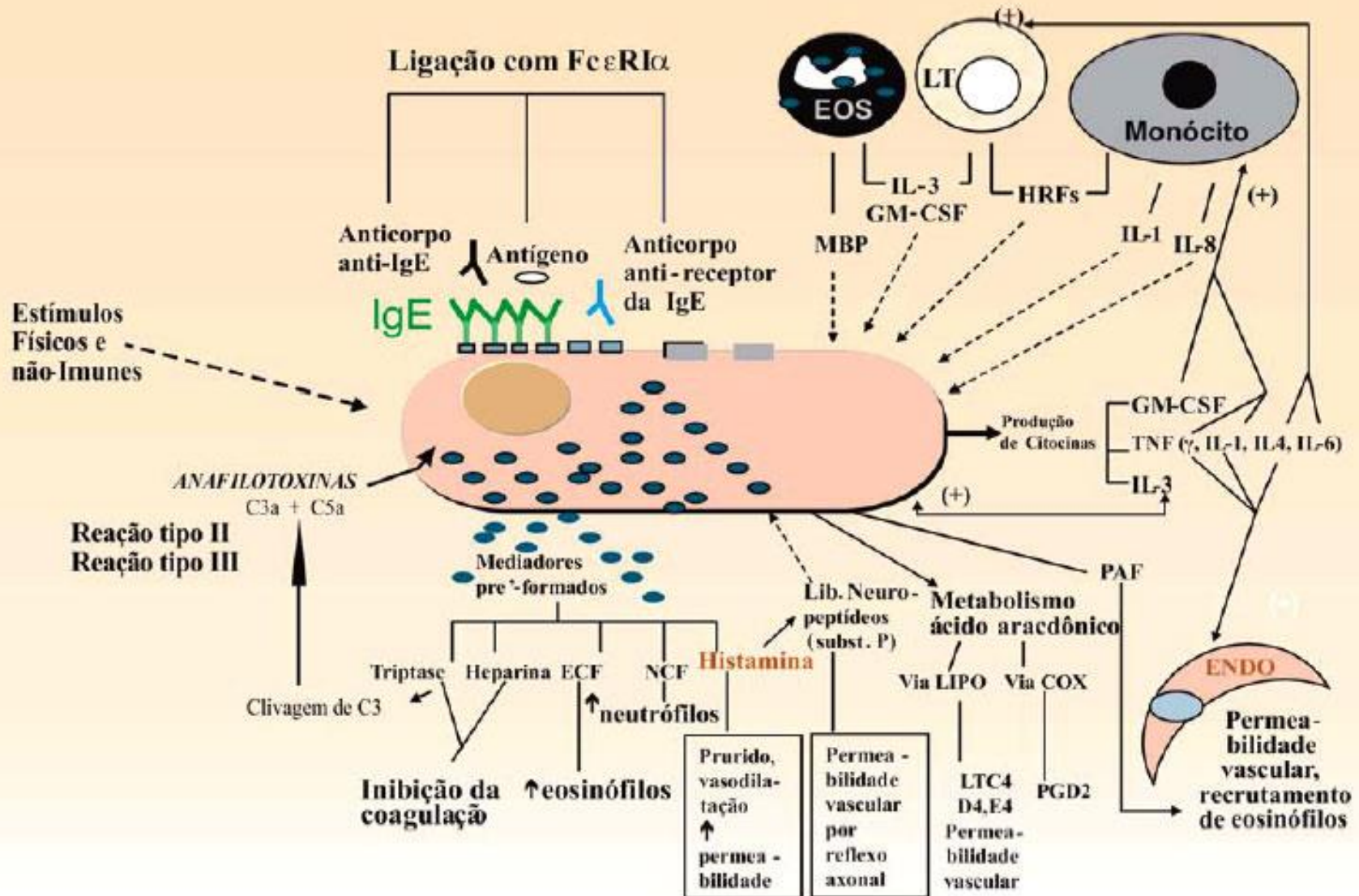
- Liberadores diretos da histamina (químicos denominados secretagogos), os quais provocam mobilização do cálcio, tais como a codeína, morfina, meperidina, polimixina B, quinina, meios de contraste iodados, acetilcolina etc.

❑ A estimulação dos mastócitos na pele pode ocorrer por:

- outros compostos como os crustáceos, morangos e corantes;
- estímulos físicos (calor, frio, vibração, luz, pressão, água);
- neuropeptídeos (substância P);
- proteína básica principal (MBP) do eosinófilo
- citocinas (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF, Fator 4 plaquetário)

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Urticária Crônica (inúmeros mecanismos)



Urticária e Angioedema

Urticária Crônica (CLASSIFICAÇÃO)

SUBTIPOS DE URTICÁRIA CRÔNICA

Urticária Crônica Espontânea

☐ Urticária espontânea por causas conhecidas

- Drogas
- Alimentos
- Parasitoses
- Inalantes (rara)
- Infecções crônicas
- Vasculite urticariforme
- Intolerância a histamina
- Psicogênica
- Etc...
- **Auto imune**

☐ Urticária espontânea por causas desconhecidas

Urticária Crônica Induzida

☐ Urticárias físicas

- **Dermografismo sintomático**
- Urticária ao frio
- Urticária de pressão tardia
- Urticária solar
- Urticária ao calor
- Angioedema vibratório
- **Urticária colinérgica**
- Urticária de contato
- Urticária aquagênica

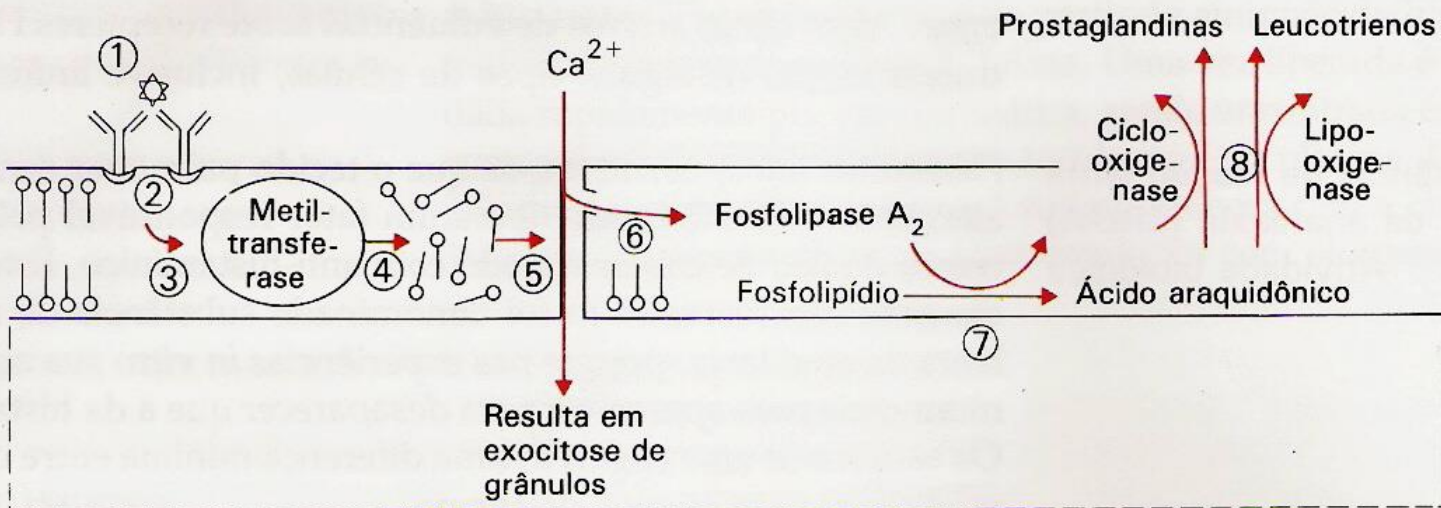
Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Drogas)

- ❑ Causas **mais comuns**, quer por mecanismos imunes, geralmente através de **reação dos tipos I e III**, quer por **atuação direta** sobre o mastócito
- ❑ **Drogas mais envolvidas:**
 - **Penicilinas**
 - **Sulfas**
 - **Sedativos**
 - **Analgésicos/AINS (AAS – 21 a 30%)**
 - **Laxativos**
 - **Hormônios**
 - **Diuréticos**

Urticária e Angioedema

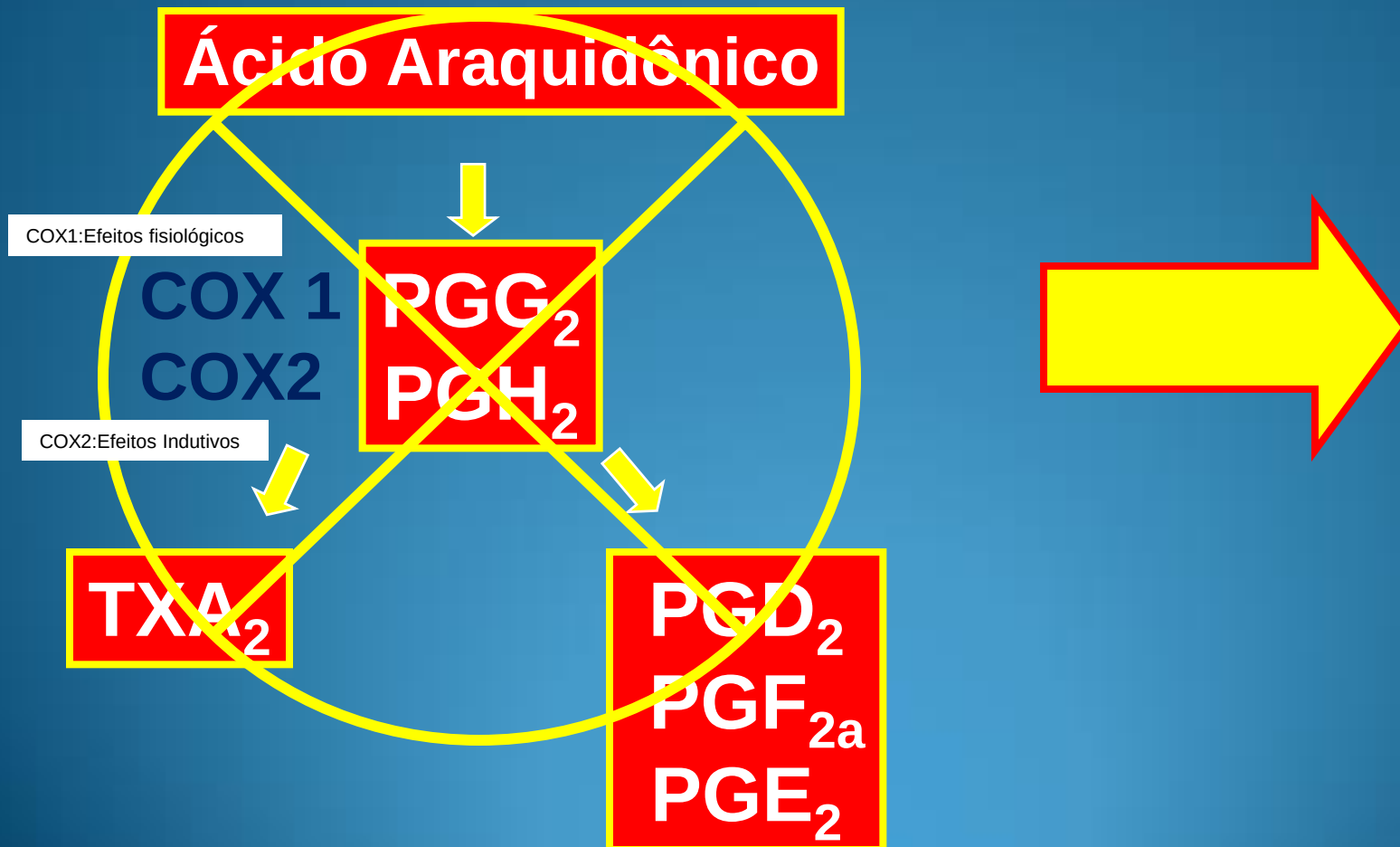
Urticária Crônica e Aguda (Drogas)



Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Drogas)

❑ Alteração do metabolismo do ácido araquidônico:



Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Drogas)

5- lipooxigenase
e
Proteína auxiliar FLAP

Ácido Araquidônico

Instável e rapidamente convertido

LTA₄

LTB₄

LTC₄

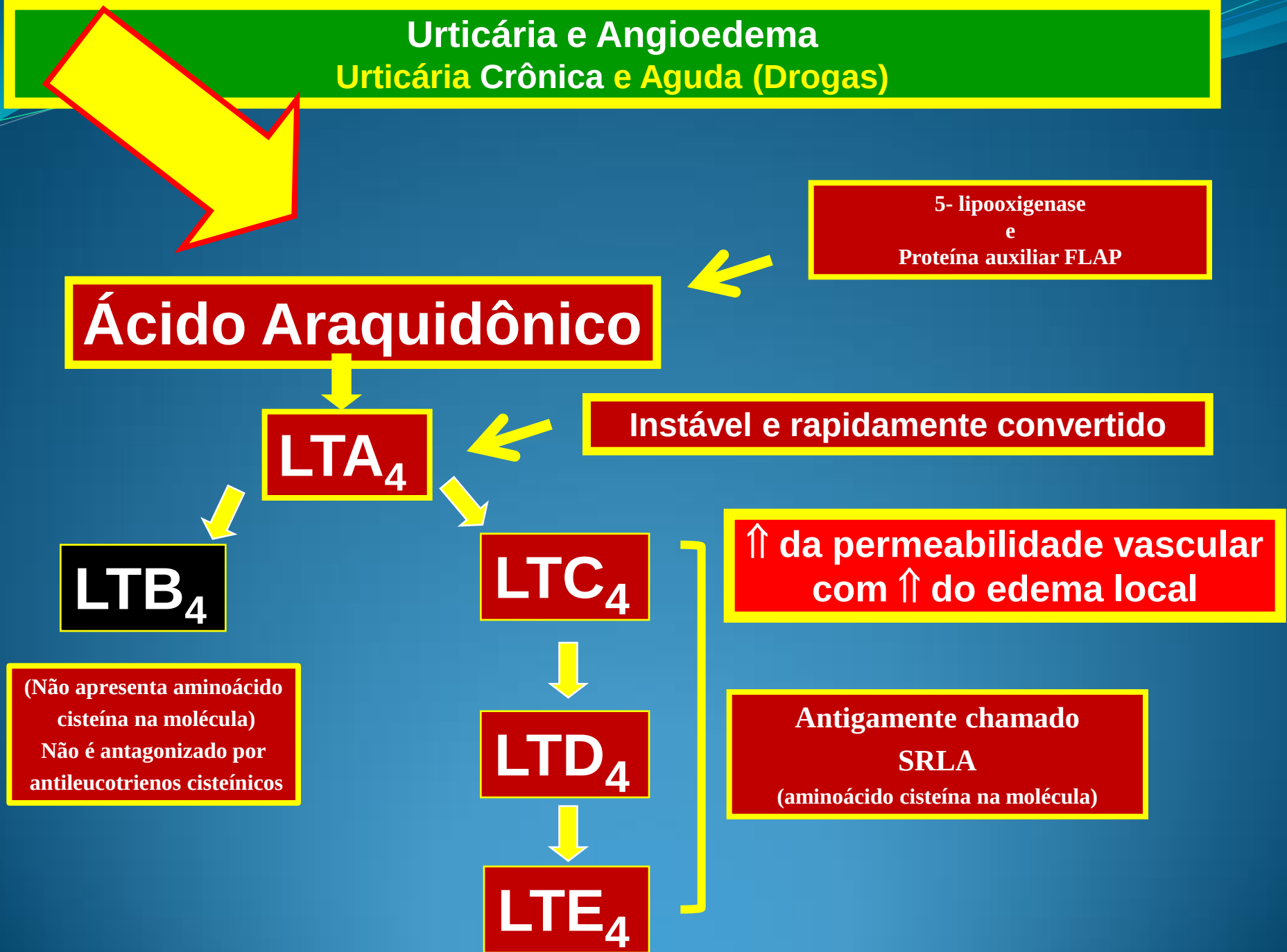
LTD₄

LTE₄

↑ da permeabilidade vascular
com ↑ do edema local

(Não apresenta aminoácido
cisteína na molécula)
Não é antagonizado por
antileucotrienos cisteínicos

Antigamente chamado
SRLA
(aminoácido cisteína na molécula)

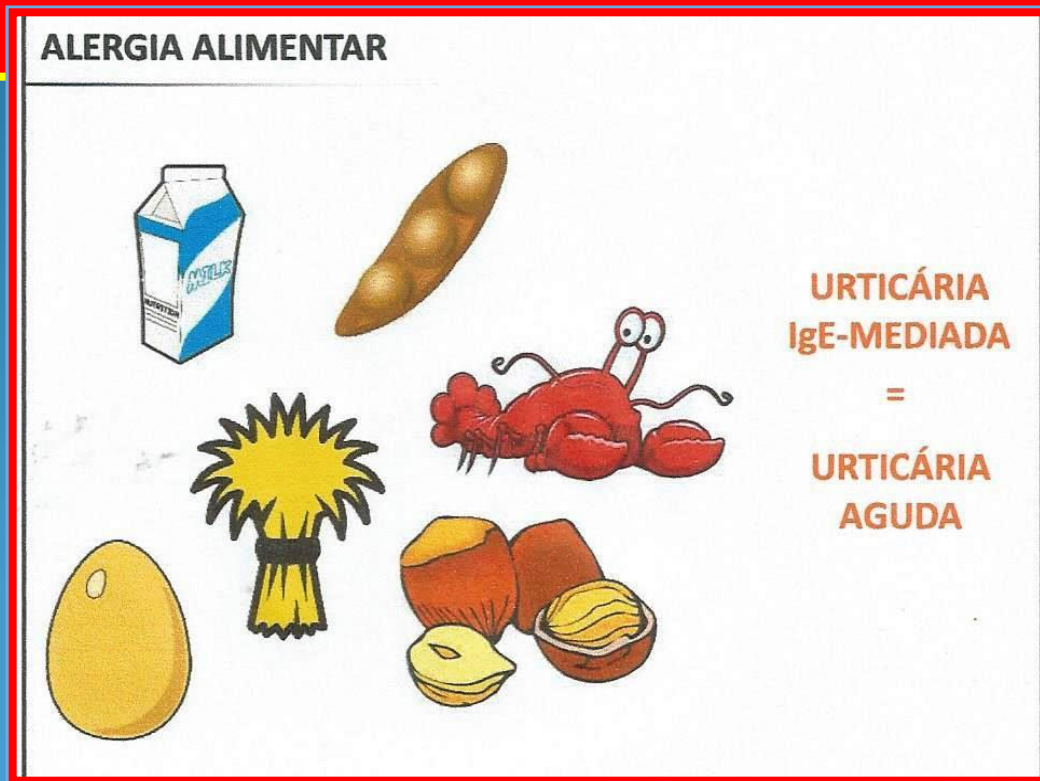


Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Alimentos)

- ❑ Mais envolvidos na **urticárias agudas**
- ❑ Mais implicados:
 - **Proteínas** (ovos, peixes, nozes, frutos do mar, etc)
 - Outros: **aditivos** em geral

- ❑ Afastamento de alimentos
- ❑ Reintrodução (provocação)
- ❑ Aditivos (pseudoalérgenos)



Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Parasitoses e outras infecções)

- Estreptococos
- Estafilococos
- Yersinia
- **Giardia lamblia**
- Mycoplasma pneumonia
- Vírus da hepatite
- **Norovirus** (alimentos crus manipulados por mãos infectadas – gastroenterite)
- **Anisakis simplex** (parasita que afeta peixes – gastroenterite)
- **Entamoeba sp**
- **Blastocystis sp** (protozoário entérico – maioria dos indivíduos são assintomáticos)

- ❑ Podem determinar urticária por **mecanismos imunológicos ou não imunológicos** pela ação de polímeros biológicos diretamente sobre mastócitos

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Inalantes)

☐ Raramente implicados

☐ Considerar:

- Inseticidas
- Poeira
- Pólenes
- Penas
- Cosméticos (perfumes, laquê, desodorantes)

Urticária e Angioedema

URTICÁRIA AGUDA

(DIAGNÓSTICO)

❑ Exame laboratorial:

❑ Urticária aguda:

- Auto-limitada
- Requer avaliação laboratorial mínima

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Infecções crônicas e agudas)

☐ Exame laboratorial:

☐ Urticária aguda e crônica:

☐ Na suspeita de doença infecciosa, sorologia:

- Mononucleose
- Herpes vírus
- Varicela (catapora)/Zoster
- Citomegalovírus
- Rubéola
- Dengue
- Toxoplasmose
- HIV 1 e 2
- Hepatite B, Hepatite A e Hepatite C
- Sarampo
- Caxumba
- Coqueluche
- Etc...

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Vasculite Urticariforme)

- ❑ Lesões urticariformes duram >24h
 - ❑ Depósitos de **imunocomplexos**
 - ❑ Geralmente são **doloridas** ou com sensação de **queimação**
 - ❑ Mais comuns em **MMII**
-
- ❑ **Falta de responsividade aos antihistamínicos**
 - ❑ Após a melhora, deixam **cicatriz no local**
 - ❑ **Diagnóstico é confirmado pela biópsia de pele:**
 - **Infiltrado neutrofílico consistente com vasculite leucocitoclástica (vasculite de pequenos vasos)**

❑ Causas mais comuns:

- **Infecções**
- **Reações a medicamentos**
- **Doença do soro**
- **Hepatite crônica**
- **Vasculite urticariforme hipocomplementêmica**



(Lesões urticariformes associada a febre, artralgias, cólica abdominal, etc)

- **LES**

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Intolerância a histamina - rara)

❑ Determinada pela sobrecarga de histamina contida na dieta e/ou no metabolismo anormal da histamina (deficiência da diamino oxidase)

- **Diamino oxidase:** principal enzima envolvida na degradação da histamina, com atividade predominante na mucosa intestinal

❑ Podem ↓ a atividade dessa enzima: (diamino oxidase)

- **álcool**
- **Medicamentos:** imipenem, dobutamina, pancurônio((relaxante muscular), verapamil, isoniazida, ácido clavulânico, cloroquina, acetilcisteína, metoclopramida e cefuroxime (Zinnat), etc

❑ Alimentos geradores de histamina:

- **peixes** (atum, sardinha, anchova),
- **queijos** (parmesão, emental, Gouda),
- salame, linguiça,
- certos vegetais (tomate),
- Vinhos
- cervejas

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Aguda (Fatores Psicogênicos)

❑ Podem se cogitados como agentes etiológicos primários após a exclusão de outros fatores causais



Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Auto imunidade

❑ A primeira sugestão de pacientes com urticária crônica e angioedema com doença autoimune foi observada pela incidência crescente de Ac anti-tireóide

- Anti peroxidase (microssomal)
- Anti tireoglobulina

❑ Urticária crônica e Ac anti-tireóide:

- Varia entre 15% e 24%

❑ Auto-anticorpos liberadores de histamina direcionados contra os receptores $Fc\epsilon R1\alpha$ ou, menos frequentemente, à IgE

❑ Teste do auto-soro: 30% em pacientes com urticária crônica

❑ Podem ser encontrados marcadores de auto-imunidade (25-45%):

- Auto-Ac contra o receptor de alta afinidade da IgE ($Fc\epsilon RI$) ??????
- Auto-Ac contra IgE ???????

❑ Podem ser encontrados outros marcadores (>1/3 dos pacientes):

- Auto-Ac contra a tireóide

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Auto imunidade

Teste do auto soro

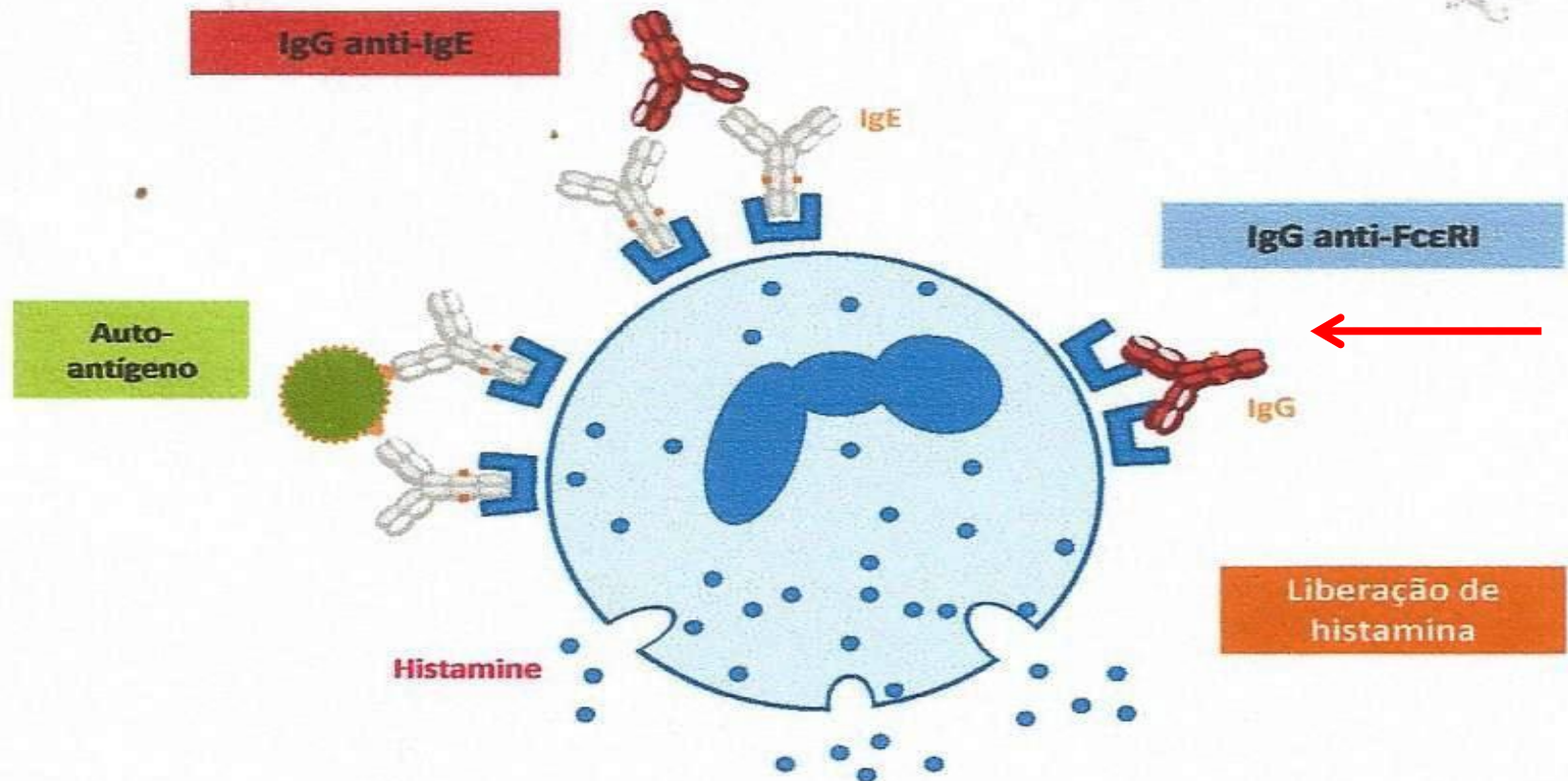
- ❑ Coleta de sangue, durante episódio de urticária, com separação do soro por centrifugação
- ❑ Injeta-se por via intradérmica, na pele clinicamente não envolvida, volume de 0,05ml do soro
- ❑ Leitura após 30 minutos
- ❑ Teste positivo: formação de urtica com diâmetro de pelo menos 1,5mm maior do que o edema provocado pela injeção de solução salina estéril, usada como controle

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Auto imunidade

DIAGNÓSTICO

AUTO-REATIVIDADE E AUTO-IMUNIDADE



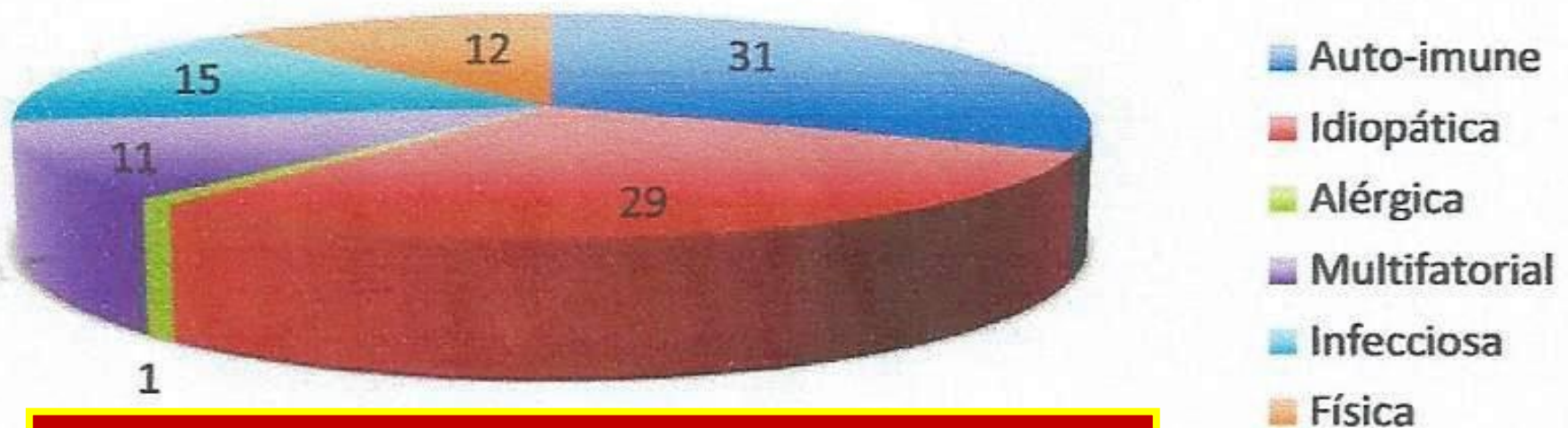
1. Greaves M. J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72;
2. Kaplan AP, Greaves M. Clin Exp Allergy 2009;39:777-87;
3. Metz M, Maurer M. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:406-11.

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica e Auto imunidade

High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria

Alta prevalência de urticária autoimune em crianças com urticária crônica



Padrão ouro para o diagnóstico de UC auto-imune
(Teste do soro autólogo)

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Idiopática

- ❑ Diagnóstico após a **exclusão** de todos possíveis **fatores causais**
- ❑ **70-75%** dos casos de **urticária crônica**
- ❑ **Ausência de fator etiopatogênico**
- ❑ **Urticas** apresentam **duração maior** que na urticária física: **8 a 12h**
- ❑ **Prurido intenso**, geralmente **final da tarde e noite**
- ❑ **Angioedema** ocorre em **50% dos casos**
- ❑ **Co-existência** de **urticárias físicas** (urticária de pressão tardia e dermografismo): em **40%**

Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária Crônica Induzida

- ❑ Luz, calor, frio e pressão, etc
- ❑ Mecanismo geralmente não imunológico
- ❑ Formam um grupo heterogêneo de doenças devido à ampla variabilidade de estímulos desencadeantes ou formas clínicas variáveis, bem como a sua associação com outros tipos de urticária
- ❑ Questionamentos em relação aos mecanismos patogênicos das urticárias físicas permanecem não elucidados
- ❑ Causas mais comuns de urticárias físicas: **dermografismo e colinérgica**

Urticária Crônica Induzida

- ❑ Urticárias físicas
 - Dermografismo sintomático
 - Urticária colinérgica
 - Urticária de contato
 - Urticária ao frio (rara)
 - Urticária de pressão tardia (rara)
 - Urticária solar (rara)
 - Urticária ao calor (rara)
 - Angioedema vibratório (rara)
 - Urticária aquagênica (rara)
 - Urticária adrenérgica (rara)

Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Dermografismo

❑ Urticária factícia (Dermografismo sintomático):

- Forma mais comum de urticária física
- Pode acompanhar outras formas de urticária
- Presença de **urticas lineares com halo eritematoso intensamente pruriginosas nos locais de trauma**, fricção com roupas ou após arranhão da pele.
- O ato de coçar gera novas lesões
- Comum



Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Dermografismo

□ Urticária factícia ou dermatografismo sintomático:

- Fricção vigorosa por um instrumento de ponta romba sobre a pele, o que induz o aparecimento de **lesão urticariforme dentro de 5 minutos**
- Foi documentada a desgranulação mastocitária com liberação de histamina



Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária Colinérgica

❑ Urticária colinérgica: (comum)

- pápulas de 2-3 mm de diâmetro com halo eritematoso ocorrendo após **elevação da temperatura corporal**, geralmente **menos de 1°C** induzida por **exercício, sudorese, banho quente, stress emocional**.



❑ Urticária colinérgica: (comum)

- **Adultos jovens**
- **Prevalência: 7 a 11%**
- **Duração: em média 6 anos**

Aquecimento



Libera acetilcolina



Pode provocar
liberação de
mediadores de
mastócitos

Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária Colinérgica

❑ Urticária colinérgica:

- O teste intradérmico com 0,01mg de metacolina diluída em 0,1ml de soro fisiológico é positivo em um terço dos casos, podendo ser observada, na área da injeção, a formação de lesão urticariforme central cercada por lesões satélites periféricas.
- Exercícios em ambientes aquecidos, durante período de 10 a 15 minutos, são precipitantes suficientes da urticária colinérgica. O mesmo ocorre quando o paciente é imerso na banheira fisioterápica de Hubbard, contendo água a 40°C



Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária por Contato

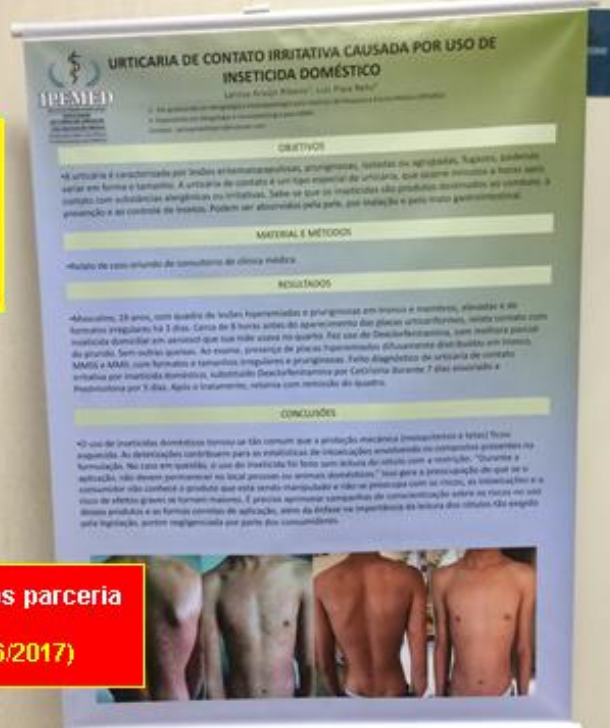
- ❑ Raramente a absorção de substâncias por via cutânea pode determinar urticária
 - ❑ Pode ocorrer com alimentos, substâncias têxteis, pêlos, saliva de animais, artrópodes, vegetais, medicamentos, cosméticos
 - ❑ Geralmente ocorre urticária de contato
-
- ❑ Urticária de contato ao látex
 - maior risco: profissionais da área de saúde, trabalhadores da indústria da borracha e pessoas submetidas a múltiplos procedimentos cirúrgicos
 - consiste em uma reação do tipo I de Gel e Coombs, mediada pela IgE, a qual pode levar à anafilaxia e à morte. Também pode ocorrer urticária irritativa ao látex.

Urticária e Angioedema

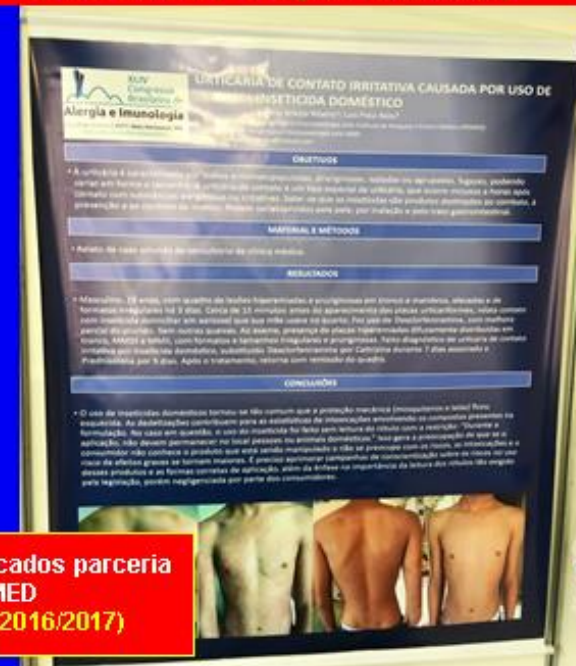
Urticária Aguda (Agentes Físicos)

Urticária por Contato

**Congresso Sul
Americano de
Alergia
(Buenos Aires)
2015**



Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia (Belo Horizonte – MG -2017)
(Urticária de Contato Irritativa por inseticida Doméstico)



Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária ao Frio (rara)

❑ Urticária ao frio: (rara)

- A urticária ao frio é **geralmente primária** (idiopática) e surge no adulto jovem.
- Pode ser **secundária** à **presença de crioglobulinas**, crioaglutininas, crio-fibrinogênio, hemolisinas de Donath-Landsteiner (sífilis secundária), deficiência de complemento, doenças do colágeno, hepatites, **fenômeno de Raynaud**, **vasculites**, **neoplasias** (linfomas, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström), infecções por micoplasma, mononucleose infecciosa, **HIV**, borreliose (carrapatos), **infecções** bacterianas e sarampo

Doença de Lyme (**borreliose**) – causada por bactéria, transmitida por carrapato. Erupção cutânea, e depois sintomas em vários órgãos. Tratamento antibióticos

Crioglobulinas – anticorpos que se depositam em baixas temperaturas

Urticária Crônica Induzida
Urticária Crônica (Agentes Físicos)
Urticária ao Frio (Diagnóstico)



Cubo de gelo por 5 minutos

❑ Urticária ao frio: (rara)



Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária de Pressão Tardia (rara)

- ❑ **Urticária de pressão tardia: (rara)**
- ❑ **Sintomas aparecem de 2 a 8h após a exposição ao estímulo pressório**
- ❑ **Permaneça por mais de 24h**
- ❑ **Fatores desencadeantes:**
 - Roupas, sapatos e cintos apertados
 - Bater palmas
 - **Longas caminhadas**
 - Permanecer sentado em superfícies duras por períodos prolongados
 - Carregar objetos pesados nos ombros
 - Manuseio vigoroso de martelo ou outras ferramentas



FIGURA 1: Técnica de Warin

- ❑ **Urticária de pressão tardia (rara)**
 - **Teste de pressão: aplica-se uma roda perpendicularmente sobre o dorso ou a coxa do paciente, de 1,5cm de diâmetro, com um peso de 2,5 a 4,5kg, por 15 minutos, aproximadamente.(alternativa Técnica de Warin)**
 - **Interpretação do resultado avaliada quatro a oito horas após, com o aparecimento de lesões no local do teste, caracterizando o fenômeno dose-resposta**



Urticária Crônica Induzida

Urticária Crônica (Agentes Físicos)

Urticária Solar (rara)



❑ Urticária solar: (rara)

- Início rápido de prurido seguido pela formação de urticas 1 a 5 minutos após exposição
- <1% das urticárias
- Podem permanecer 1 a 3 horas
- As lesões são menos prováveis de aparecer em locais cronicamente expostos

❑ Urticária solar: (rara)

- Pode ser testada por provocação com luz solar natural, luz policromática (vários comprimentos de ondas, por exemplo lâmpada comum) ou monocromática (apenas um comprimento de onda, por exemplo lâmpadas de sódio emitindo luz amarela) ou ainda LED (diodo emissor de luz), por período de 10 minutos, quando se espera o surgimento de urticas.



Urticária Crônica Induzida
Urticária Crônica (Agentes Físicos)
Urticária localizada ao calor (rara)

❑ Urticária ao calor: (rara)

- O teste precipitante confirmatório consiste na colocação de um **tubo de ensaio** contendo água a 44°C sobre a face anterior de um dos antebraços, durante período de quatro a cinco minutos.
- Há liberação mastocitária de histamina e do fator quimiotático de neutrófilos



Urticária Crônica Induzida
Urticária Crônica (Agentes Físicos)
Angioedema Vibratório (rara)



❑ Angioedema vibratório: (raro)

- É entidade **rara**, podendo ser **familiar** (de transmissão autossômica dominante) ou **adquirida**.
- Angioedema é precipitado por **estímulos vibratórios**, como **cavalgar, pilotar motocicletas e manejar britadeiras, utilizar cortadores de grama e furadeiras elétricas**, entre outros.
- **Pode associar-se à urticária.**
- Surge em minutos, existindo relação direta entre a duração e intensidade da vibração aplicada e a resposta obtida.

❑ Angioedema vibratório:

- Aplicação de uma **fonte vibratória no antebraço do paciente por cinco minutos**, observando-se o aumento da circunferência do braço (do mesmo lado)

Urticária Crônica Induzida
Urticária Crônica (Agentes Físicos)
Urticária Aquagênica (rara)



❑ Urticária aquagênica: (rara)

- Pequenas **urticas** aparecem após **contato com água em qualquer temperatura**
- Ocorre mais em parte superior do corpo e **dura menos de 1 hora**
- **Condição rara de acontecer**
- **Mecanismo fisiopatológico permanece não elucidado**
- Alguns autores propõem que determinado **componente presente no interior ou sobre o estrato córneo** (talvez a secreção sebácea) **interagiria com a água e produziria um fator liberador de mediadores ?**

❑ Diagnóstico de Urticária aquagênica: (rara)

- Testes de **provocação com água, aplicada diretamente sobre a pele**
- O diagnóstico pode ser feito pela aplicação na **região dorsal, de compressas molhadas, à temperatura corporal, em torno de 15 a 20 minutos** ou com **banho com água a 37° C**

Urticária Crônica Induzida
Urticária Crônica (Agentes Físicos)
Urticária Adrenérgica (rara)

❑ Urticária adrenérgica: (rara)

- Lesões semelhantes às lesões da urticária colinérgica, mas apresenta **halo pálido, branco** ao redor da pápula eritematosa
- Desencadeada por **stress** ou por uso intradérmico de adrenalina
- Pode ser **controlada** com a administração de **beta-bloqueador**
- (ex: propanolol)

❑ Diagnóstico:

- **Injeção intradérmica de noradrenalina (3-10ng em 0,02mL de solução salina)** produz uma **pápula eritematosa pequena** e ao seu redor formação de **halo esbranquiçado**

Urticária e Angioedema

Urticária (DIAGNÓSTICO)

☐ História clínica:

- Viagens
- Infecção recente
- Exposição ocupacional (látex, cosméticos, cimento)
- Medicamentos (inclusive fitoterapia, suplementos, vitaminas)
- Ingestão de alimentos e aditivos alimentares
- Doenças do tecido conectivo (ex: artrite, artralguas)
- Desencadeantes (frio, pressão, sol , exercício, banho quente)
- Picada de insetos
- Tempo e início das lesões
- Morfologia das lesões
- Sintomas associados

Urticária e Angioedema

Urticária (DIAGNÓSTICO)

☐ História clínica:

- Alergias pré-existentes
- História familiar
- Exposição a estímulos físicos

☐ Exame físico:

- Exame dermatológico

Urticária e Angioedema

URTICÁRIA AGUDA

(DIAGNÓSTICO)

❑ Exame laboratorial:

❑ Urticária aguda:

- Auto-limitada
- Requer avaliação laboratorial mínima

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica (DIAGNÓSTICO)

❑ Exame laboratorial:

❑ Urticária crônica:

- Hemograma completo
- Exame de urina
- Função hepática
- FAN
- Fator reumatóide
- PPFs
- Complementos (C3, C4, CH50)
- Função tireoideana
- Anti peroxidase, anti tireoglobulina
- VHS (pode estar aumentado na vasculite urticariforme)
- PCR
- IgE

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica (DIAGNÓSTICO)

☐ Investigação adicional:

☐ Urticária crônica:

- Teste do auto soro
- Dieta alimentar
- D – dímero (fragmentos de proteína – produtos de degradação da fibrina)
- Teste de provocação oral com alimentos
- Teste de provocação com aditivos
- Biópsia de pele

☐ É importante explicar ao paciente que as causas prováveis podem não ser identificadas

Aditivos, liberadores de histamina e outras substâncias naturais em frutas, verduras e temperos

Alimentos estritamente proibidos:

Balas, chicles e similares

Ervas e temperos

Corantes artificiais, preservativos, gelatinas, espessantes, humectantes, emulsificantes, flavorizantes, anti-oxidantes, adoçantes, estabilizadores

Pães com grãos, ervas ou outros ingredientes

Pão "empacotado" deve ser preferido em relação ao pão de padaria, porque os ingredientes estão na embalagem

Álcool

Gergelim

Massas com ovos, bolos, biscoitos, batatas chips

Margarina e maionese

Ovos

Carnes defumadas

Frutos do mar e peixes

Tomates, alcachofras, ervilhas, cogumelos, espinafre, azeitonas

Pimentas doces

Frutas, frutas secas e suco de frutas

Chás de ervas

Usar apenas alimentos frescos e alimentos congelados sem aditivos

Urticária crônica

Diagnóstico
Alergia Alimentar
Dietas Restritivas

1/3 dos pacientes são beneficiados com dietas restritivas

Evitar aditivos (pseudoalérgenos)

?

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

❑ Investigação adicional:

❑ Urticária crônica: (auto imunidade)

❑ LES

- FAN (inespecífico – positivo em 95 a 100% dos casos)
- Células LE (presentes em 80% dos casos)
- Anti DNA (específico – Frequência 75% - Especificidade ++++)
- Anti histona (lupus like – induzido por drogas)
- Anti SM (específico – Frequência 30% - Especificidade ++++)
- Anti RNP (frequência 30%; Especificidade +; Característico da doença mista do tecido conjuntivo
- Anti SSA(RO) e Anti SSB(LA) – frequência de 10 a 30% ; Especificidade +; característicos da Síndrome de Sjogren

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

❑ Investigação adicional:

❑ Urticária crônica: (auto imunidade)

❑ Artrite Reumatóide

- Fator reumatóide (até 80% dos casos)
- Anticorpos anti peptídeos cíclicos (anti CCP) – altamente específicos e moderadamente sensíveis
- ASLO (presente em até 60% dos casos)
- Mucoproteínas (avalia atividade da doença)
- FAN (positivo de 10 a 80% dos casos)

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

❑ Investigação adicional:

❑ Urticária crônica: (auto imunidade)

❑ Síndrome de Sjogren

- Anticorpos anti SSA/RO
- Anticorpos anti SSB/LA
- FAN (80% dos casos)
- Fator reumatóide (até 90% dos casos)
- Anti SSA/RO e anti SSB/LA são característicos de Sjogren mas podem ocorrer em LES

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

❑ Investigação adicional:

❑ Urticária crônica: (auto imunidade)

❑ Granulomatose de Wegener (vasculite granulomatosa / vias aéreas superiores, inferiores, rins)

- cANCA (anticorpo anti citoplasma de neutrófilos) – frequência de 98% na Granulomatose de Wegener

❑ Churg – Strauss (angeite granulomatosa alérgica, vasculite com granulomas eosinofílicos extravasculares, eosinofilia e asma) e algumas vasculites

- pANCA

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

- ❑ **Investigação adicional:**
 - ❑ **Urticária crônica: (auto imunidade)**
 - ❑ **Esclerose Sistêmica (esclerodermia – forma limitada)**
 - Anticentrômero (ACA) – frequência 80% - específico para forma limitada
 - ❑ **Esclerose Sistêmica (esclerodermia – forma difusa)**
 - Anti – Scl70 (frequência 30% - específico forma difusa)
 - ❑ **Outros inespecíficos (FAN em 95% dos casos; Fator Reumatóide em 25% dos casos)**
-
- ❑ **Esclerodermia – doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo , ligada a fatores autoimunes. Na forma limitada as lesões aparecem em pequenas áreas da epiderme e nos tecidos abaixo delas. Na forma sistêmica a doença agride além da pele, pulmões, rins, esôfago, vasos, articulações, provocando fibrose**

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

❑ Investigação adicional:

❑ Urticária crônica: (auto imunidade)

❑ Doença Mista do tecido Conjuntivo – DMTC

- Sintomas semelhantes a LES e outras doenças auto imunes sem alterações de marcadores específicos
- Anti RNP (aumenta somente este marcador, fazendo parte da definição da doença; Frequência 100% dos casos)
- FAN (positivo em 90% dos casos)
- Fator Reumatóide (positivo em 50% dos casos)

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

- ❑ **Investigação adicional:**
- ❑ **Urticária crônica: (auto imunidade)**
- ❑ **Síndrome antifosfolípide** (episódios trombóticos, plaquetopenia e abortos)
 - Anticardiolipina
 - Anticoagulante lúpico

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica Auto Imune

(DIAGNÓSTICO)

- ❑ **Investigação adicional:**
- ❑ **Urticária crônica: (auto imunidade)**
- ❑ **Polimiosite/Dermatomiosite** (polimiosite doença do tecido conjuntivo e degeneração muscular, a dermatomiosite é semelhante mas acompanhada de inflamação cutânea)
 - **FAN (70% - inespecífico)**
 - **Anti-Jo-1 (30%)**

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (MASTOCITOSE)

- ❑ Vários quadros clínicos incomuns, que ocorrem em crianças e adultos
- ❑ Caracterizam-se pelo **acúmulo anormal de mastócitos nos tecidos**
- ❑ Há formas puramente cutâneas e formas sistêmicas

❑ Formas cutâneas isoladas (mastocitomas)

- **Lesões nodulares** geralmente únicas
- Preferencialmente no pescoço, tronco e membros superiores
- Sinal de Darier + (Formação de urtica após fricção da pele)



❑ Formas cutâneas múltiplas:

- **Urticária pigmentosa é a forma mais comum:**
- Inicia-se nos primeiros anos de vida
- Quase sempre com **evolução benigna**, desaparecendo em 70% dos casos na puberdade



Figura 1 - Caso 1: urticária pigmentosa - papulas e placas eritemato-escarlatadas, com presença do sinal de Darier, disseminadas pelo face, pescoço e tronco



FIGURA 2: Pápulas e máculas disseminadas na região dorsal, dermografismo na área correspondente ao sutiã

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (MASTOCITOSE)

❑ Formas sistêmicas:

- Qualquer órgão pode ser afetado
- Ossos (lesões osteolíticas produzindo dor e até fraturas patológicas)
- Baço
- Medula óssea
- Fígado (infiltração por mastócitos e fibrose)
- TGI (gastrite, úlcera, por hipersecreção ácida pela elevada produção de histamina, diarreia e dor abdominal)

❑ Prognóstico: depende do grau de comprometimento orgânico

Urticária e Angioedema

Urticária Crônica

Tratamento

TRATAMENTO

Fatores prognósticos para a duração da UCE

UCE tende a ser mais de difícil controle em pacientes com:

- Doença mais grave^{1,2}
- Angioedema concomitante^{1,2}
- Urticária física concomitante^{1,3}
- Teste do soro autólogo positivo^{1,4}

1. Maurer M, et al. *Allergy* 2011;66:317–30;

2. Toubi E, et al. *Allergy* 2004;59:869–73;

3. Kozel M, et al. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387–91;

4. Staubach P, et al. *Dermatology* 2006;212:150–59.

Urticária e Angioedema

Urticária

Tratamento

- ❑ **Evitar o agente desencadeante** (quando possível)
- ❑ **Anti-histamínicos** (2ª geração)
 - ❑ Antidepressivos – (associação c/ AI 2ª) – maioria também com efeito anti-histamínico (Urticária crônica)
- ❑ **Corticóide oral com precaução** (curto período)
- ❑ **Omalizumabe** (Urticária crônica)
- ❑ **Ciclosporina** – outros imunomoduladores (Urticária crônica autoimune grave)
 - ❑ Plasmaferése, Antagonista de $\text{TNF}\alpha$, fototerapia ?(Urticária crônica autoimune grave)
 - ❑ Antagonistas de leucotrienos (fora de consensos) ?????????

Urticária e Angioedema

Tratamento

Identificação e eliminação dos desencadeantes

❑ Medicamentos:

- Quando suspeitos, devem ser **totalmente omitidos ou substituídos por outra classe** quando forem indispensáveis.

❑ Podem:

- **Desencadear** os sintomas
- **Agravar** os sintomas



Urticária e Angioedema

Tratamento

Identificação e eliminação dos desencadeantes

❑ Estímulo físico:

- ❑ Evitar o estímulo físico é desejável, mas nem sempre simples de se fazer na rotina diária.
- Ex: carregar sacolas em pacientes com urticária de pressão; vento frio em pacientes com urticária ao frio, banhos quentes. etc

❑ Erradicação de agentes infecciosos e tratamento de processos inflamatórios



Urticária e Angioedema

Tratamento

Identificação e eliminação dos desencadeantes

❑ Dietas alimentares:

- **Alergia alimentar IgE mediada é uma condição rara para urticária crônica**
- Se identificada, omitir o alimento
- Em um subgrupo de pacientes com urticária crônica, podem ser vistas **reações pseudo alérgicas (hipersensibilidade não mediada pela IgE) a alguns ingredientes alimentares e aditivos alimentares**
- A **dieta com restrição de alguns alimentos ou aditivos** devem durar de **3 a 6 meses**, sendo que a **melhora só é observada após 3 semanas** (cuidado)



Urticária e Angioedema

Tratamento

- ❑ A principal meta é o **alívio do prurido**, que causa **diminuição da qualidade de vida e distúrbio do sono**
 - ❑ É importante explicar ao paciente que, apesar de tomar as medicações, as lesões podem aparecer
-
- ❑ Os **anti-histamínicos** orais são **medicamentos fundamentais** havendo **resposta boa ou razoável** em percentual que varia de **44 a 91%** dos doentes, avaliando-se todos os tipos de urticária.

Urticária e Angioedema

Tratamento

Anti-Histamínicos

❑ **Clássicos (sedantes):** sedação, boca seca, retenção urinária, visão borrada

❑ **Devem ser utilizados os anti-histamínicos de segunda geração não sedantes ou pouco sedantes: (Até 4x a dose do anti-histamínico)**

- Cetirizina (Zyrtec, Reactine, dicloridrato de cetirizina)
- **Levocetirizina** (Zyxem, Vocety, Rizi, dicloridrato de levocetirizina)
- **Fexofenadina** (Allegra, Altiva, Allexofedrin, Rafex, cloridrato de fexofenadina)
- Loratadina (Claritin, Histadin, Loritol, Cloratadd, Loratadina)
- **Desloratadina** (Desalex, Aviant, Esalerg, Aloff, Sigmaliv, Leg, Desloratadina)
- Ebastina (Ebastel)
- **Epinastina** (Talerc)
- Rupatadina (Rupafin)
- **Bilastina** (Alektos)

❑ Quando reduzido metabolismo hepático, a **fexofenadina, levocetirizina, epinastina e a desloratadina** são indicadas aos hepatopatas

Urticária e Angioedema

Tratamento

Anti-Histamínicos (1ª G) ?

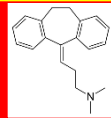
- ❑ Caso a resposta não seja satisfatória com os anti-H1 não sedantes, pode-se introduzir um anti-H1 clássico à noite, devido a suas propriedades mais sedativas, sendo preferida hidroxizine 25mg antes de dormir, crianças > 6 meses peso dividido por 4 (uma tomada em ml) ???
- ❑ São ainda opções: ???
 - Clemastina (Agasten cp 1mg - adultos)
 - Dexclorfeniramina (Polaramine cp 2mg, xarope 2mg/5ml > 2 anos)
 - Prometazina (cps 25mg > 12 anos)

Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica (Doxepina – antidepressivo – controle do prurido)

❑ Condições psicossomáticas agravam o prurido independente da causa. Antidepressivos atuam nesse quadro e alguns deles também tem ação direta sobre esse sintoma.



❑ Doxepina:

- Antidepressivo tricíclico (três anéis de carbono), bloqueia recaptação de noradrenalina. Também efeito anti-colinérgico e **anti-histamínico**
- Efeito antipruriginoso.
- **Adultos e > 12 anos: 10 a 50 mg / dia (1 a 3 x ao dia)**
- Também tem efeito para tratamento de depressão e ansiedade
- Sintomas pruriginosos
- Antagonistas do receptor- H1 e H2

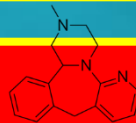
❑ Limitação:

- efeito sedativo
- pode ser cardiotoxico (altas doses)
- não usar em extremos de idade
- **parar 20 dias antes de realizar prick test**

Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica (Outros antidepressivos – controle do prurido)



❑ Mirtazepina:

- Antidepressivo tetracíclico (quatro anéis de carbono), bloqueia recaptação de serotonina e noradrenalina. Também tem efeito anti-histamínico. Adultos 15 a 45 mg uma vez ao dia. (Menelat 30 e 45mg - Remeron 15, 30 e 45mg - Remeron Soltab 15 e 30mg sublingual – orodispersível - Razapina 15, 30 e 45mg)

❑ Imipramina:

- Antidepressivo tricíclico. Bloqueia recaptação de noradrenalina e serotonina. Também ação anti-histamínica e anti-colinérgica. Adultos 25mg 1 a 3 vezes ao dia. Crianças 5 a 8 anos com enurese noturna, prurido? - drágeas 10mg 2 vezes ao dia; 9 a 12 anos 1 drágea 25mg ao dia. Drágeas 10 e 25mg - Tofranil.

❑ Paroxetina:

- Antidepressivo (não é tricíclico), bloqueia recaptação de serotonina. Adultos 10 a 20mg ao dia. (Pondera, Paroxetina, Roxetin)

Urticária e Angioedema

Tratamento

Corticosteróides

☐ Corticóides:

- Forte recomendação contra o uso a longo prazo

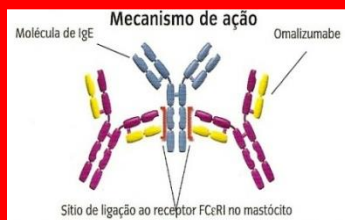
☐ Uso a curto prazo

- Urticária aguda
- Urticária crônica com exacerbação aguda

☐ Tratamento alternativo com corticosteróides aos doentes que não respondem ao uso dos anti-H1 ou em que a apresentação da doença aguda e grave com angioedema associado:

☐ Corticosteróide oral (prednisolona):

- 40mg/dia VO para adultos
- 1mg/kg/dia para crianças, por três dias ou mais



Urticária e Angioedema

Tratamento

Omalizumabe (Anti – IgE)



❑ Tratamento

- **Anti - IgE**
- **Omalizumabe é um anticorpo IgG1 monoclonal humanizado anti- IgE que se liga a IgE circulante e IgE de membrana do linfócito B, controlando o processo inflamatório mediado por hipersensibilidade tipo I.**
- **Indicado em casos de asma grave (>6 anos) e urticária crônica (>12 anos)**
- **Administração subcutânea em ambiente hospitalar**
- **Doses a cada 2 semanas ou mensais (150 a 300 mg ou mais)**
- **Medicação de alto custo**

❑ **Apresentação: pó para solução injetável via subcutânea, com ampola diluente.**
O produto reconstituído apresenta **150mg em 1,2 ml.**

❑ **Fonte: Xolair (Novartis)**

❑ **CIPARAI: não indicado para menores de 12 anos de idade, IgE total <30 ou >1500 UI/ml e peso maior que 150 Kg não é recomendada a aplicação.**

Urticária e Angioedema

Tratamento

Ciclosporina (urticária crônica grave)

❑ Terapia imunossupressora:

❑ Ciclosporina:

- Efeito direto e moderado sobre a liberação de mediadores de mastócitos e específico para inibir a liberação de histamina do basófilo
- 2 ensaios controlados com placebo: eficácia da ciclosporina associada a antiH1 não sedante
- Não deve ser recomendada como tratamento padrão pelos efeitos adversos
- Recomendada apenas para pacientes com doença grave, refratária ao uso de antiH1
- Apresenta melhor risco / benefício em relação a corticóide
- Monitorar: função renal e níveis de PA

❑ Urticária crônica grave:

❑ Ciclosporina - 2,5 a 5 mg/dia (Inibição linf. T – inib. Calcineurina que ativa citocinas)

- 4mg/kg/dia durante quatro semanas, sendo reduzida para 3mg/kg/dia por seis semanas e finalmente para 2mg/kg/dia por mais seis semanas (Sandimmun /Sigmasporim 25/50/100mg cápsulas - solução oral 100mg/ml)

Sigmasporin 25/50/100mg – R\$130,00/R\$260,00/R\$520,00

Sandimmun Neoral 25/50/100 /100mg-ml– R\$130,00/R\$250,00/R\$420,00

Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave

❑ Imunossupressores:

- **Ciclosporina: aumento da evidência de melhora**
- Pouca evidência ainda com:
 - Metotrexate ?
 - Azatioprina ?
 - Mofetil micofenolato ?
 - Ciclofosfamida ?
 - Tacrolimus ?

Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Metotrexate ?)

❑ Metotrexate (pouca evidência) ? (Imunossupressor)

- Antineoplásico, antipsoríase e antireumático com ação imunossupressora.
- Administração **oral** ou injetável. Pode produzir diarreia, vômitos, anemia, urticária. Contra indicado em insuficiência renal. (risco X)
- Por via oral deve ser ingerido com alimento. Cps de 2,5 mg. Dosagem em Artrite reumatóide 7,5 mg 1x/semana. Psoríase 5mg por 3 doses a cada 12 hs semanalmente. Arterite de Takayatsu até 25mg/semana.
- Antagonista de ácido fólico (modifica a síntese de DNA, replicação e proliferação celular). Usar ácido fólico na prevenção da toxicidade provocada pelo medicamento. (não ultrapassar a dose de 15mg/dia)
- Controle laboratorial de hemograma, plaquetas, transaminases, bilirrubinas, uréia, creatinina. Uso prolongado biópsia hepática



Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Azatioprina?)

❑ Azatioprina (pouca evidência) ? (Imunossupressor)

- Imuran cps 50 mg, imunossupressor, transplantes, artrite reumatóide, LES, Dermatomiosite, hepatite autoimune, pênfigo, púrpura idiopática, anemia autoimune, etc; **Classe D FDA**
- **1 a 3 mg/Kg/dia**. Acompanhar setor hematológico, plaquetas e coagulação, infecções, reações hepáticas, renais, etc
- Posologia: 1vez ao dia
- Antagoniza o metabolismo das purinas e inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas. Interferência no metabolismo celular e divisão da célula. Acompanhar ácido fólico
- Imuran 50 mg
- Imunen 50 mg
- Imussuprex 50 mg



Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Mofetil micofenolato – Ciclofosfamida - Tacrolimus?)

❑ Mofetil micofenolato (pouca evidência) ? (Imunossupressor)

- **CellCept cps 500 mg, imunossupressor** usado na profilaxia de rejeição de órgãos; **pode ser usado em conjunto com ciclosporina e corticóides**. Não usar na gravidez e lactação. Diarréia , vômitos, leucopenia, anemia, sepse e outras infecções. **Dose padrão 1g (2 cps) a 1,5g (3cps) duas vezes ao dia**



❑ Ciclofosfamida ? (pouca evidência) (imunossupressor)

- Usado em tumores, transplantes e **doenças autoimunes como artrite reumatóide, etc; 1 a 3 mg/kg/dia**. Anemia, náuseas, perda de cabelos, apetite. Risco D FDA. **Drágeas 50 mg, Genuxal drágeas 50mg (disponível ?)**



❑ Tacrolimus (pouca evidência) ? (imunossupressor)

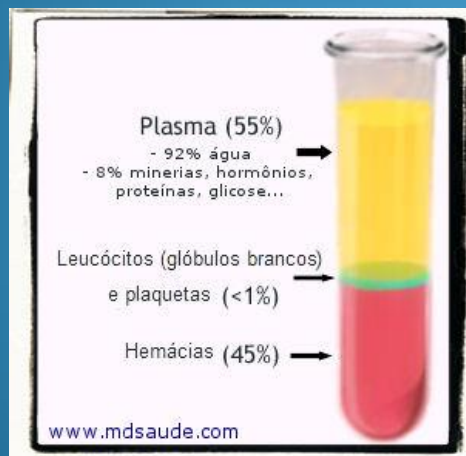
- **Imunossupressor** usado em transplantes principalmente hepático e renal. **Cps 1 e 5mg** . Em transplantes 0,1 a 0,2 mg/kg/dia divididos em 2 doses. Também injetável com ampolas de 1ml com 5mg para uso EV. Pode ser usado em associação com corticóides em transplantes. **Monitorar hemograma, função renal, ECG.**

Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Plasmafere)

- ❑ Urticária crônica auto imune grave:
- ❑ **Plasmaferése**: pouca experiência na literatura
- ❑ Plasmaferese (procedimento para remover substâncias do plasma)
- Processo de **remoção de elementos do plasma sanguíneo** que possam ser responsáveis por algumas doenças. A indicação mais comum é para **remoção de anticorpos e complexos imunes**. Método semelhante a hemodiálise. É importante entender que a **plasmaferese remove as proteínas indesejáveis**, mas não influi na sua produção. No caso de doença auto imune é necessário também o tratamento com drogas imunossupressoras



Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Imunoglobulina)

❑ Urticária crônica auto imune grave:

❑ Pouca evidência ainda com:

❑ Imunoglobulina EV

- 400mg (0,4g)/kg/dia EV, por três a cinco dias, em infusão lenta
- (2,5g/25ml; 5g/50ml; 6g/200ml e 10g/100ml - Sandoglobulina)
- (1g/10ml; 2,5g/10ml; 5g/50ml; 10g/100ml; 20g/200ml – todos a 10% Endobulin)
- Aparência da solução reconstituída deve ser clara e incolor, sem partículas
- Estabilidade após reconstituição com glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%
- Tempo de infusão lento no início e após 15 a 30 minutos aumentar a velocidade se o paciente tolerar. Velocidade de infusão 0,01ml/kg/min aumentando para 0,02ml/kg/min. Maioria tolera gradual aumento para 0,03 a 0,06ml/kg/min. Paciente com 70 kg a velocidade de infusão é equivalente a 2 a 4 ml/min.

Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Antagonista de $\text{TNF}\alpha$)

❑ Antagonista de $\text{TNF}\alpha$:

- Relatos de caso na urticária de pressão tardia
- Ex: Humira – adalimumabe – anticorpo IgG monoclonal recombinante anti TNF alfa – injetável subcutâneo 40mg – artrite reumatóide 1x / semana ou semanas alternadas. Também usado em Psoríase e Crohn
- R\$10000,00

❑ $\text{TNF}\alpha$: (fator de necrose tumoral pertence a um grupo de citocinas capaz de provocar a morte de células tumorais. Secretado principalmente por macrófagos. Seu mal funcionamento pode causar doenças auto-imunes e permitir o aparecimento de tumores

Urticária e Angioedema

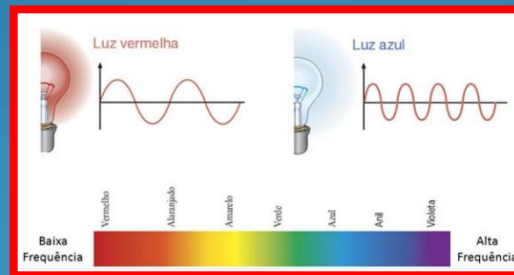
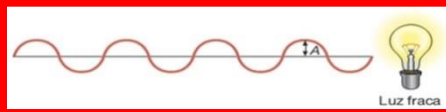
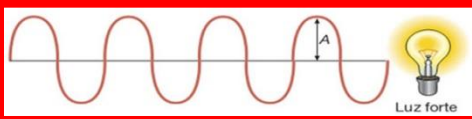
Tratamento (Tratamentos alternativos)

Urticária crônica auto imune grave (Fototerapia?)

- ❑ Terapia imunossupressora:
- ❑ Fototerapia?:
 - Reduz o número de mastócitos da derme superior
 - Associação do tratamento UVA e UVB com antiH1 por 1-3 meses

❑ Amplitude de onda luminosa

- UVA – 320 a 400 nm (maior parte)
- UVB – 280 a 320 nm
- Luz visível – 400 a 700 nm



Urticária e Angioedema

Tratamento (Tratamentos alternativos)

Antileucotrienos ?

❑ Antileucotrienos: ??????

- Outros mediadores que não a histamina, tais como os leucotrienos, podem ser responsáveis por alguns dos sintomas de urticária e que não são controlados com antihistamínicos

❑ Montelukaste:

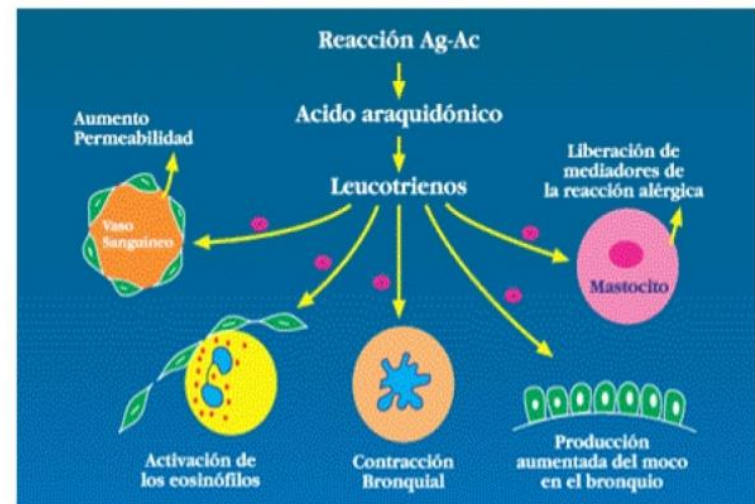
- Antagonista de receptor de leucotrieno

❑ Em últimos consensos não vem sendo mais indicado

Montelukaste

Sachê 4mg, cps mastigáveis 4 e 5 mg, cp 10mg
> 6 meses de idade

Singulair, Montelair (todas as apresentações)
Piemonte, Viatine, Ária, Uniair (cp e cp mastigável)



Urticária e Angioedema

Tratamento

☐ **Primeira linha:**
Anti-histamínicos de 2ª geração

- ☐ Bilastina
- ☐ Cetirizina
- ☐ Desloratadina
- ☐ Ebastina
- ☐ Fexofenadina
- ☐ Levocetirizina
- ☐ Loratadina
- ☐ Rupatadina
- ☐ Epinastina

☐ **Segunda linha:**
Anti-histamínicos de 2ª geração

Se sintomas persistirem após 2 semanas

Aumentar até
4x a dose do
anti-histamínico

- ☐ **Segunda linha: anti-histamínicos de 2ª geração até 4x/dia**
- Contínuo ou intermitente ?
 - Por quanto tempo?
 - Monoterapia ou terapia combinada (vários anti-H1 ao mesmo tempo) ?

- ☐ **Terceira linha: adicionar Omalizumabe ou Ciclosporina (Montelukaste ??)**
Curto prazo (máximo 10 dias) de corticosteróide
- ☐ **Corticosteróide pode ser usado nas exacerbações**
- ☐ **Outros ... ?**

Urticária e Angioedema

Tratamento

Acompanhamento e Grávidas

- ❑ Lembrar que:
 - ❑ Esperar de 1-4 semanas antes de considerar a mudança para uma terapia alternativa
 - ❑ A gravidade da urticária pode flutuar e a remissão espontânea pode ocorrer a qualquer tempo. É recomendado reavaliar a necessidade do tratamento a cada 3-6 meses
-
- ❑ Grávidas
 - ❑ Falta de estudos – pela condição da gravidez
 - ❑ Não há relatos de problemas ao nascimento em mulheres que utilizaram antiH1 de 2a geração durante a gravidez
 - ❑ Estudos: meta análise para loratadina
 - ❑ Recomendado: loratadina

Urticária e Angioedema

Tratamento

Acompanhamento

❑ Orientações gerais ao doente:

- **Remover a causa** identificada, se for possível
- **Explicação** sobre a doença
- **Reduzir o estresse** emocional, e o **sobreaquecimento** do corpo
- Reduzir a **ingestão alcoólica**
- **Evitar** o uso do **ácido acetil-salicílico**, antiinflamatórios não hormonais. Os analgésicos e antiinflamatórios **agravam a urticária crônica** em 30% dos doentes. Indivíduos que utilizam **aspirina em baixa dose** com **finalidades antitrombóticas** tem como **alternativa**, medicamentos como, **clopidogrel e ticlopidina**.
- **Observar codeína (Tylex), morfina e derivados (tramadol).**

Clopidogrel (antiplaquetário) 75 mg ao dia

Ticlopidina (antiplaquetário) 250mg 12/12 hs nas refeições

Urticária e Angioedema

Tratamento

Acompanhamento, Inibidores da ECA, Aditivos

- ❑ Doentes com **angioedema** devem **evitar** o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (**inibidores da ECA**). O angioedema pode se apresentar vários meses após o início do tratamento
- ❑ **Dietas de exclusão** (apenas se a anamnese sugerir **nexo causal**) e excluir, quando possível, **aditivos alimentares**, entre eles:
 - Metabissulfito de sódio, benzoato de sódio, glutamato monossódico, nitrato de sódio, tartrazina, hidroxianisol butilado, etc
 - A **alergia alimentar** verdadeira é **excepcional na urticária crônica**, em contraste com a aguda, não havendo exames complementares específicos.

URTICÁRIA CRÔNICA (UAS7) (Urticária Activity Score 7)

UAS7 – formulário individual

Preencha o formulário UAS7 marcando com um X a quantidade de urticas e intensidade da coceira em cada dia.²

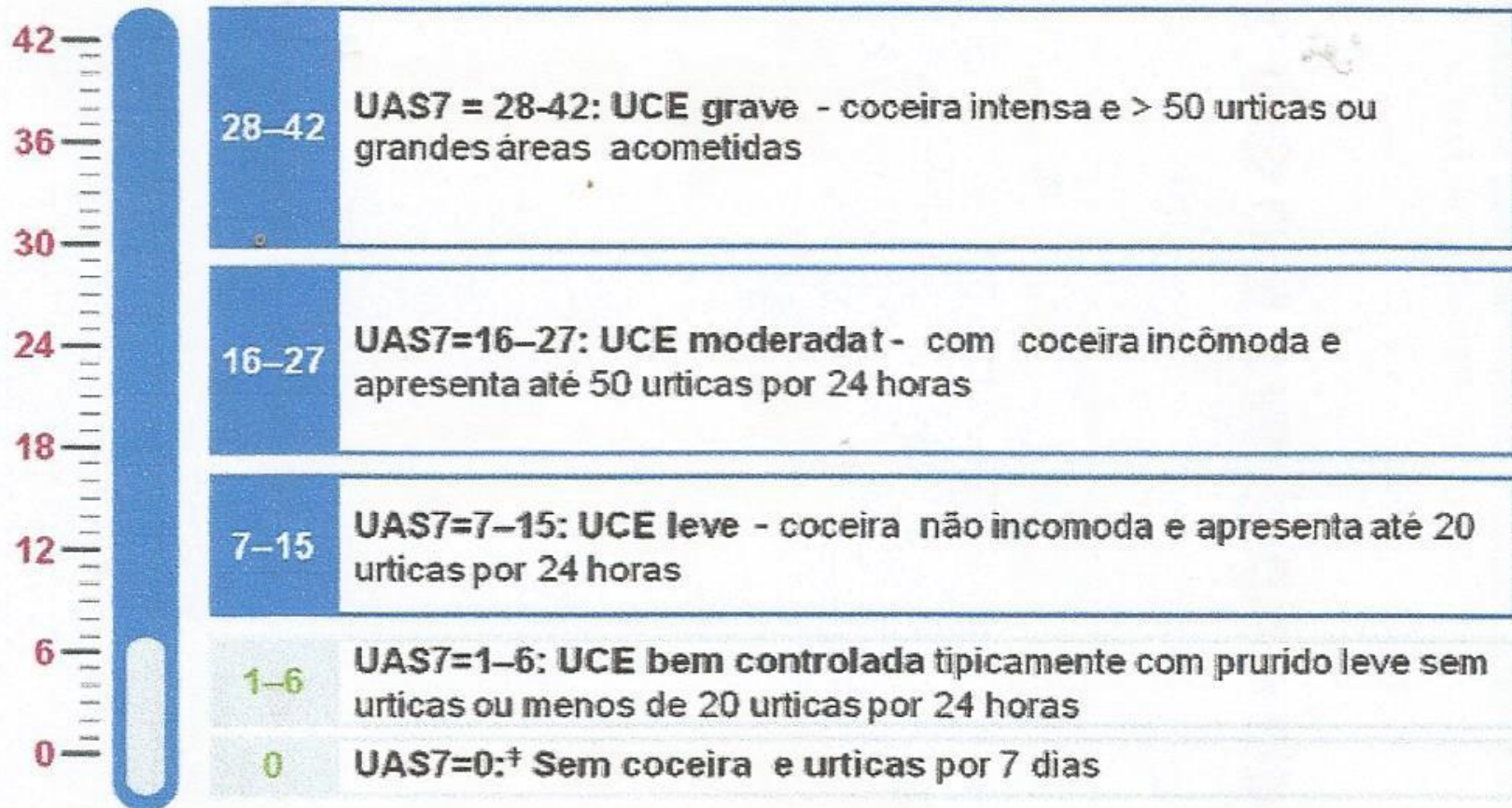
Ao final de 7 dias consecutivos, entregue o formulário preenchido para avaliação do seu médico.²

UAS^{1,2}	URTICAS				COCEIRA				URTICAS	COCEIRA
Data	Nenhuma (zero)	Leve (1) Até 20 urticas/dia	Moderada (2) Entre 20-50 urticas/dia	Grave (3) +50 urticas/dia	Nenhuma (zero)	Leve (1) Não incomoda	Moderada (2) Não interfere	Grave (3) Interfere	Pontuação Total	Pontuação Total

UAS7 (soma) =

URTICÁRIA CRÔNICA (UAS7)

(Urticária Activity Score 7)



UAS7 ≤ 6 indica doença controlada

Urticária Control Test (UCT)

(Versão curta)

Complementa as deficiências do UAS7

Usado para Urticária Crônica Espontânea e Induzida e ou Angioedema

TESTE DE CONTROLE DA URTICÁRIA - URTICARIA CONTROL TEST UCT (VERSÃO CURTA)

Nome: _____

Data: ____/____/____

Instruções: Você sofre de urticária. Com as seguintes perguntas nós gostaríamos de avaliar o estado atual da sua doença. Por favor, leia atentamente cada pergunta e escolha, entre as cinco respostas existentes, aquela que mais se aproxima do seu caso. Por favor, não demore a pensar na resposta e lembre-se de responder a todas as perguntas e escolher apenas uma resposta para cada pergunta.

1. Quanto você sofreu com os **sintomas físicos da urticária (coceira, empolgação e/ou inchaço)** nas últimas 4 semanas?

☐ bastante ☐ muito ☐ mais ou menos ☐ pouco ☐ nada

16 (Melhor Controle)

2. Quanto a sua **qualidade de vida** foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas?

☐ bastante ☐ muito ☐ mais ou menos ☐ pouco ☐ nada

3. Com que frequência o seu **tratamento** para urticária **não foi suficiente** para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas?

☐ bastante ☐ muito ☐ mais ou menos ☐ pouco ☐ nada

4. De maneira geral, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob descontrole ; últimas 4 semanas?

☐ bastante ☐ muito ☐ mais ou menos ☐ pouco ☐ nada

0 (Pior Controle)

0 —————→ 4

O questionário refere-se às quatro últimas semanas e possui 5 opções de respostas que vão de: 0 - Bastante, 1 - Muito, 2 - Mais ou menos, 3 - Pouco, 4 - Nada. O escore total na versão curta varia de no mínimo 0 (zero), e no máximo 16 (dezesseis), definindo, respectivamente, pior e melhor controle da enfermidade.

Não há uma versão validada do UCT para a língua portuguesa falada no Brasil. Por este motivo, a adaptação transcultural do UCT, um instrumento válido e confiável, é a melhor opção e está sendo realizada pelo grupo da UFRJ

Avaliação da Qualidade de Vida na UCE (CU-Q(2)oL)

□ Útil para monitorizar o impacto do tratamento dos pacientes, permitindo determinar a mudança na gravidade dos sintomas. Mas é trabalhoso e causa dificuldade para ser completado de forma rotineira pelo paciente (15 dias)

Anexo 3

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA NA URTICÁRIA CRÔNICA - CUQ2oL

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____

O objetivo deste questionário é medir o quanto a URTICÁRIA afetou a sua vida, NO DECORRER DOS ÚLTIMOS 15 DIAS. Cada pergunta tem 5 opções de respostas: NADA, POUCO, MAIS OU MENOS, MUITO OU MUITÍSSIMO. Marque com um "X" UMA RESPOSTA para cada pergunta. Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigado!

Quanto você se sentiu incomodado(a), nos últimos 15 dias, com os seguintes sintomas?

1. Coceira:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
2. Placas avermelhadas:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
3. Olhos inchados:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
4. Lábios inchados:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO

Você pode nos dizer quanto a urticária lhe atrapalhou, nos últimos 15 dias, nos seguintes momentos do seu dia a dia?

5. Trabalho:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
6. Atividade física:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
7. Sono:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
8. Lazer:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
9. Relacionamentos sociais (com parceiro(a), amigos e parentes):
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO
10. Alimentação:
☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ MUITÍSSIMO

Através das seguintes perguntas gostaríamos de aprofundar as dificuldades e os problemas que podem estar ligados à urticária (referentes aos últimos 15 dias).

11. Você tem dificuldade para dormir?

1 —————> 5

115 (Pior qualidade)

23 (Melhor qualidade)

Avaliação da Qualidade de Vida na UCE (CU-Q(2)oL)

- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
12. Você acorda durante a noite?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
13. Durante o dia você se sente cansado(a) porque não dorme bem, à noite?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
14. Você tem dificuldade para se concentrar?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
15. Você se sente nervoso(a)?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
16. Você se sente pra baixo?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
17. Você se sente limitado(a) na escolha da sua comida?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
18. Você fica com vergonha das lesões da urticária que aparecem no seu corpo?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
19. Você fica com vergonha de frequentar lugares públicos?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
20. É um problema para você usar determinados cosméticos (perfumes, cremes, loções, sabonetes e maquiagens)?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
21. Você se sente limitado(a) na escolha das suas roupas?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
22. Suas atividades esportivas são limitadas por causa da urticária?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo
23. Você fica incomodado(a) com os efeitos colaterais causados pelos remédios usados no tratamento da urticária?
- ☐ Nada ☐ Pouco ☐ Mais ou menos ☐ Muito ☐ Multíssimo

115 (Pior qualidade)

23 (Melhor qualidade)

Angioedema

Diagnóstico

❑ História clínica:

- **Checar associação com urticária**
- **História familiar**
- **Exposição a estímulos físicos**
- **Localização do angioedema**



Angioedema Adquirido

Diagnóstico

- ❑ Angioedema recorrente
- ❑ ↓ C4
- ❑ Níveis normais de C3
- ❑ ↓ C1q
- ❑ ↓ inibidor de C1 esterase

❑ Doenças Linfoproliferativas

- Imunofenotipagem de linfócitos de sangue periférico (citometria de fluxo, técnica que permite estudar uma população de células, determinando suas características físicas e biológicas, para direcionar o diagnóstico)
- Eletroforese de proteínas
- TC de tórax, abdômen e pelve
- Biópsia de medula óssea

❑ Doenças Auto Imunes

- ❑ Associado a urticária
- ❑ Uso de IECA
- ❑ Idiopático

Angioedema Adquirido

Diagnóstico

- ❑ Afeta idade adulta (4a década)
- ❑ Associação frequente com urticária
- ❑ Difere do angioedema hereditário pela:
 - Ausência de história familiar de angioedema
 - Início mais tardio (geralmente 4a década)
 - Pode ter associação com doenças linfoproliferativas e autoimunes

Angioedema Adquirido

Diagnóstico

- ❑ **Tipo I: doenças linfoproliferativas:**
 - Anticorpos anti-idiotipos, que continuamente ativam o sistema complemento, causando depleção de C1q e subsequentemente, de inib de C1
 - ❑ **Tipo II: auto-Imunidade**
 - em pessoas com anticorpos anti inibidor de C1 esterase, etc
 - ❑ **A ↓ do nível de C1q ajuda a diferenciar entre angioedema hereditário de adquirido**
-
- ❑ **Subcategorias:**
 - Angioedema causado por antihipertensivos
 - Angioedema associado a urticária
 - Angioedema idiopático

Angioedema adquirido

Etiologia

- ❑ Doenças linfoproliferativas (C1q)
- ❑ Doenças auto imunes (C1q)
- ❑ Associado a urticária
- ❑ Uso de iECA
- ❑ Idiopática

- ❑ Quando associação com urticária: prognóstico é pior, com 75% dos doentes podendo apresentar episódios recorrentes por mais de cinco anos

Angioedema Adquirido e IECA

Diagnóstico

- ❑ Frequência: 0,1 – 0,2% dos pacientes
- ❑ Geralmente acomete face e vias aéreas

Angiotensinogênio
(fígado)

Corrente sanguínea

Renina
(rins)

Degrada
bradicinina

Mecanismos pró
inflamatórios

Angiotensina I

~~Enzima conversora de
angiotensina~~

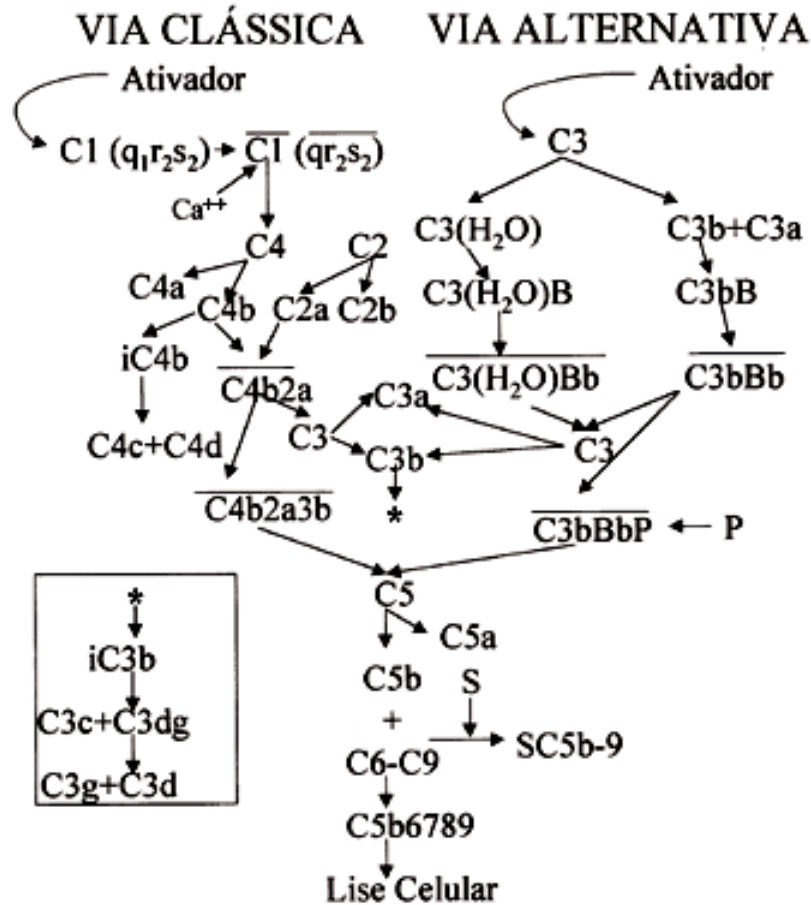
Angiotensina II

↑↑ Metabólitos do ácido
araquidônico
↑↑ produção de NO
(óxido nítrico)

↑↑ bradicinina



Figura 2 – Cascata do sistema complemento. As vias clássica e alternativa terminam na via efetora comum, que gera o complexo lítico de membrana.



Complemento

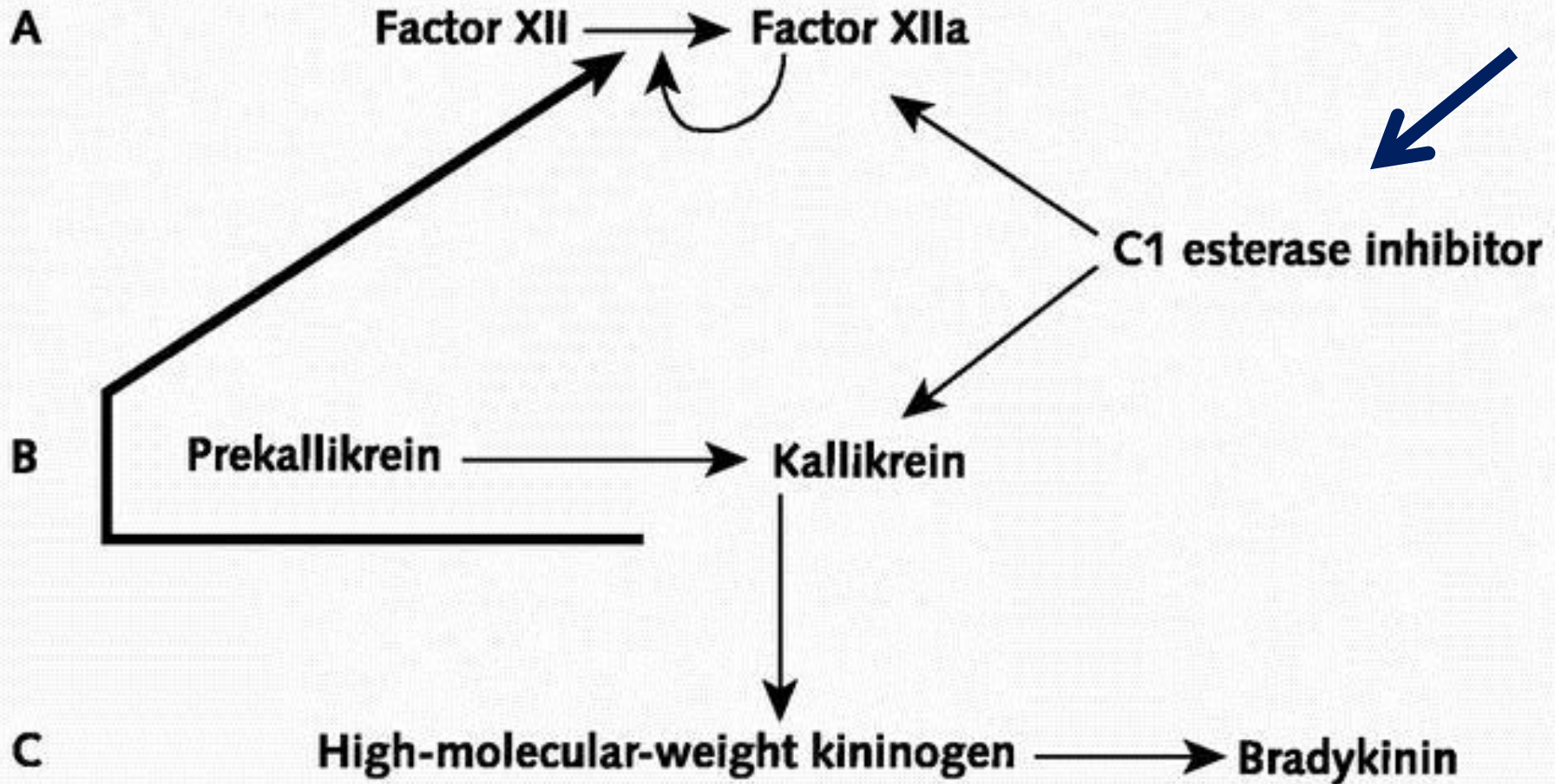
Via Clássica (inibidor da C1 esterase – anticorpos, vírus, bactérias – complexo Ag - Ac)

Via alternativa (hidrólise de C3 – resposta imune inata, não mediada por anticorpos – superfície de patógenos)

Via da Lectina (proteína similar a C1q – MBL, lecitina ligadora de manose, ligada a açúcares presentes na superfície de patógenos – clivagem de C4 e C2)

Angioedema Hereditário

Fisiopatologia (Inibidor C1 esterase)



Kininogen de peso molecular elevado

Angioedema Hereditário

Prevalência e Definição

- ❑ **Início dos sintomas geralmente antes dos 20 anos:**
 - 40% pacientes: antes da idade de 5 anos
 - 75% pacientes: antes da idade de 15 anos
 - ❑ **Prevalência nos EUA:**
 - 1:10.000 a 1:50.000
 - ❑ **Homem = mulher (maior gravidade em mulheres)**
 - ❑ **Não há diferenças entre grupos étnicos**
 - ❑ **Aproximadamente 44% dos pacientes terão 1 a 4 episódios de angioedema ao mês**
- 
- A photograph of a woman with dark hair, wearing a blue hospital gown, sitting in a clinical setting. Her face shows significant swelling, particularly around the eyes and cheeks, which is characteristic of an angioedema episode. Medical equipment is visible in the background.
- ❑ **Doença autossômica dominante causada pela diminuição do nível do inibidor de C1 esterase ou pela deficiência funcional**
 - ❑ **Casos esporádicos surgem de novas mutações**

Angioedema Hereditário

Etiologia

- ☐ Traumas
- ☐ Procedimentos dentários
- ☐ Uso de estrógenos
- ☐ Stress
- ☐ Infecções

Angioedema Hereditário

Diagnóstico

- ☐ ↓ C4
 - ☐ ↓ nível do inibidor de C1 esterase
 - ☐ ↓ da função do inibidor
 - ☐ Confirmar com nova amostra se diminuídos
-
- ☐ Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico: 3,8 – 7,8 anos
 - ☐ 40% de todos pacientes não diagnosticados morrem pela obstrução de vias aéreas superiores
 - ☐ 1/3 dos pacientes sem diagnóstico são submetidos a cirurgias de emergências desnecessárias

Angioedema Hereditário

Diagnóstico

❑ Tipo I: 85% dos casos

- Deficiência quantitativa - >70% de diminuição dos níveis

❑ Tipo II: 15% dos casos

- Proteína produzida em quantidade normal ou elevada, mas apresenta uma alteração qualitativa, que interfere na sua função

❑ Tipo III (Angioedema hereditário dependente de estrógeno)

- Função e nível do inibidor C1 normal
- Componentes do complemento: normais
- Acometimento de mulheres
- Exacerbado por uso de estrógenos exógenos e no início da gravidez
- Não responsivo a antihistamínicos e inibidor de C1

Angioedema Hereditário

Diagnóstico

☐ Geralmente acomete:

- Tecidos subcutâneos
- Mucosa intestinal (25% dos casos)
- Via aérea

☐ Frequência de edema de laringe, abdominal e de pele: 1:54:70

☐ Fatores desencadeantes:

- Traumas
- Stress emocional
- Medicamentos

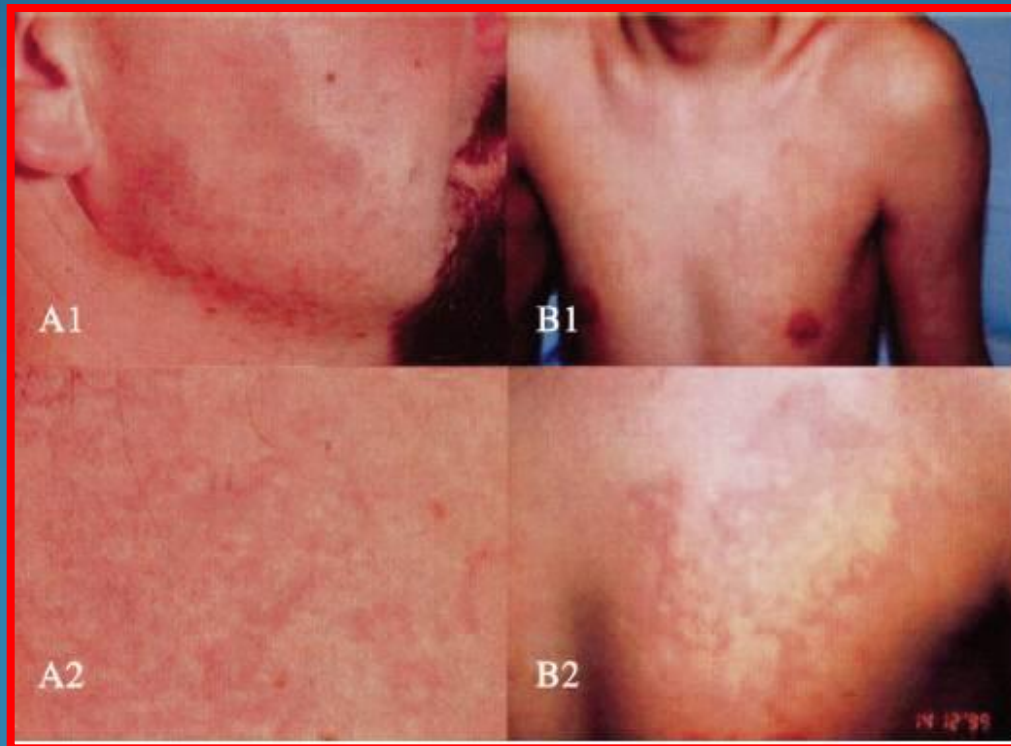
☐ Pode envolver outros sítios anatômicos:

- Menos comum
- Trato urinário: retenção urinária e dor
- Cefaléia com distúrbios visuais mimetizando uma enxaqueca
- Desconforto torácico e dispnéia

Angioedema Hereditário

Diagnóstico

□ Normalmente **não é acompanhado de urticária**, mas em 26% dos pacientes, há presença de rash eritematoso ou eritema marginatum, leve e transitório precedendo o aparecimento do angioedema



Angioedema Hereditário

Diagnóstico

❑ Angioedema intestinal:

- Frequentemente **doloroso** e pode ser acompanhado de **vômitos, náuseas, diarreia e hipovolemia**
- Frequentemente **requer hospitalização**
- Recorrente em **90% dos pacientes**
- **1/3 pacientes: laparotomia desnecessária**

❑ Angioedema de laringe:

- Inicia-se na **3a década** e tem recorrência de **70%**
- **Estudo retrospectivo: 40% de pacientes com angioedema tinham perdido um membro da família por asfixia**

Angioedema Hereditário

Tratamento agudo na crise e de suporte

❑ Tratamento agudo na crise e de suporte

❑ Ex: Angioedema abdominal

- Reposição de líquidos
- Anti eméticos não sedantes
- Alívio da dor abdominal
- Diagnóstico após descartar apendicite, intussuscepção, etc

Angioedema Hereditário

Tratamento agudo na crise e de suporte

❑ Tratamento agudo na crise e de suporte

- Terapia de suporte até resolução dos sintomas (Corticóides, antiH1 e adrenalina são frequentemente utilizados **mas não são eficazes em abortar a crise**)
- Utilizar: **plasma fresco congelado**
- Maioria da vezes a **progressão é lenta (média de 7h)**
- **Monitorização contínua**
- **Adrenalina:** pode ↓ o componente vascular do edema, mas age pouco nas outras alterações
- **Intubação:** deve ocorrer antes de outras medidas invasivas

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo na crise
Plasma Fresco Congelado ?

❑ Tratamento agudo (Plasma fresco congelado ?)

❑ Usado para:

- **Tratamento de ataque**
- **Profilaxia antes de procedimentos**

- **Risco maior de transmissão viral**
- **É efetivo na tratamento agudo, mas eventualmente pode piorar os sintomas pela presença de C4 no plasma, que pode agir como substrato para outros danos aos tecidos**

Angioedema Hereditário

Resumo do Tratamento

Tabela 5

Medicamentos usados na profilaxia e tratamento do AEH

Medicamento	Profilaxia de longo prazo	Profilaxia de curto prazo	Crises
Andrógeno atenuado	+++	++	—
Agentes antifibrinolíticos	++	+	+
pdC1-INH	+++	+++	+++
Icatibanto	—	—	+++
Ecallantide	—	—	++

pdC1-INH = inibidor de C1 derivado do plasma.

+++ indicação forte, ++ indicação moderada, + indicação frac, — não indicado.

Ruconest ?

- ❑ **Tratamento agudo na crise :** (Plasma fresco congelado ?, Icatibant (+++), Ecallantide (++) , Concentrado do inibidor de C1 (+++), Ruconest ?, ácido tranexâmico (+), ácido epsilon aminocapróico (+)
- ❑ **Profilaxia para procedimentos a curto prazo:** Plasma fresco congelado ?, Concentrado do inibidor de C1 (+++), Danazol (++) , ácido tranexâmico (+), ácido epsilon aminocapróico(+)
- ❑ **Profilaxia a longo prazo:** Danazol (+++), Concentrado do inibidor de C1 (+++), ácido tranexâmico (++) , ácido epsilon aminocapróico (++)

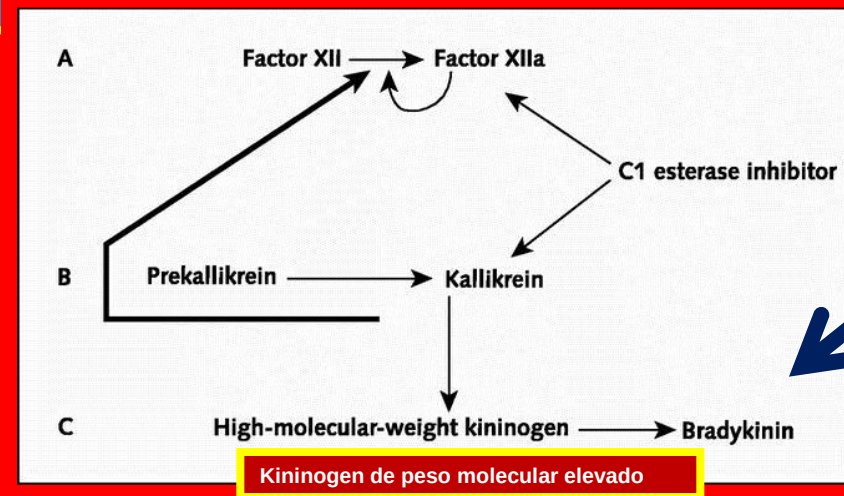
Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+++) , curto prazo (-), Profilaxia (-)
Icatibant (Tratamento agudo na crise)

- ❑ **Tratamento agudo (+++)**
- ❑ **Icatibant (Firazyr)**

- **Antagonista do receptor de bradicinina**
- **Ação na permeabilidade vascular**
- **Evitaria o uso de produtos derivados do sangue**
- **Diminuição dos níveis de bradicinina foram vistos 4h após a administração sc**

- **Seringas de 3mL**
- **mantido em refrigeração entre 2 e 8 °C.**
- **Episódios agudos**
- **Uso subcutâneo:**
- **Reações locais:**
- **Prurido**
- **Urtica**
- **Eritema**
- **Dor**

Firazyr – 3ml(30mg): subcutâneo – uso adulto
Pode ser repetido a cada 6hs (máximo 3 injeções em 24 hs)
Preço – R\$7000,00

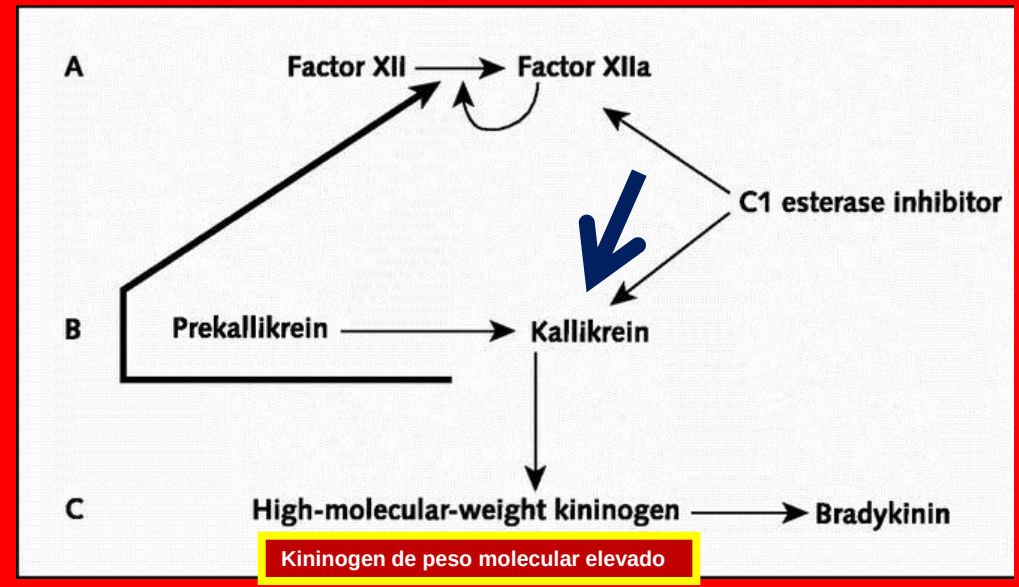


Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (++) , curto prazo (-), Profilaxia (-)
Ecallantide (Tratamento agudo na crise)

- ❑ Tratamento agudo (++)
- ❑ Ecallantide (Kalbitor – inibidor da caliceína)

❑ **Ecallantide (Kalbitor)**

- Inibidor da caliceína (aprovado EUA) e acarreta diminuição da bradicinina
- Dosagem 30mg (3ml) via subcutânea (administrar em 3 doses separadas 10mg – 1ml)
- Medicamento não aprovado para uso domiciliar (anafilaxia em 3% dos pacientes)
- Não aprovado no Brasil
- Indicado para tratamento agudo



Angioedema Hereditário

Tratamento agudo (+++) , curto prazo (+++), Profilaxia (+++)
Concentrado do Inibidor C1

☐ Concentrado do inibidor de C1

- Tratamento agudo (+++)
- Profilaxia curto prazo (+++)
- Profilaxia longo prazo (+++)

- ☐ Derivado de pool de plasma de doadores saudáveis soronegativos para hepatite B, HIV-1, HIV-2 e HCV.
- ☐ Poucos dados sobre segurança de transmissão de vírus e outras doenças relacionadas a transfusões

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+++) , curto prazo (+++), Profilaxia (+++)
Concentrado do Inibidor C1

☐ **Concentrado do inibidor de C1**

- **Tratamento agudo (+++)**
- **Profilaxia curto prazo (+++)**
- **Profilaxia longo prazo (+++)**

- **Segurança quanto a transmissão de vírus?**
- **Sorologias virais antes e anualmente**

☐ **Concentrado do inibidor de C1: (Tratamento agudo, curto prazo, longo prazo)**

☐ **Cuidados de emergência para ataques agudos**

☐ **Profilaxia a curto prazo. Ex: Intervenção dentária**

C1 inhibitor concentrate	500–1500 U up to 24 h prior to procedure	<10 years old 500 U, >10 years old 1000 U up to 24 h prior to procedure
	Até 24 hs antes do procedimento	

☐ **Berinert : (20 U/KG EV)**

☐ **Cinryze: (Cinryze 1000 Unidades EV cada 4dias)**

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+++) , curto prazo (+++), Profilaxia (+++)
Concentrado do Inibidor C1 (Cinryze)

❑ Concentrado do inibidor de C1

- Tratamento agudo (+++)
- Profilaxia curto prazo (+++)
- Profilaxia longo prazo (+++)

❑ Cinryze (Shire- UK-Irlanda) (meia vida mais longa)

- Frasco ampola 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó (com frasco ampola 5ml para uso EV)
- Tratamento e Prevenção pré – intervenção de crises de angioedema hereditário > 2 anos de idade
- Prevenção de rotina de crises de angioedema hereditário > 6anos de idade (doentes não adequadamente controlados com outros tratamentos)
- EV: 1ml/minuto. Kit contém 2 frascos para injetáveis (500UI cada frasco)
- Adultos (crise): 1000UI pode ser repetido antes de 60 minutos novamente.
- Adultos (prevenção pré – intervenção): 1000UI 24 hs antes (intervenção médica ou dentária)
- Adultos (prevenção de rotina): 1000UI a cada 3 a 4 dias
- Crianças (crises > 2anos de idade – crises e pré intervenção): até 25 kg 500UI, > 25 Kg 1000UI (pode ser repetido até 60 minutos)
- Crianças (prevenção de rotina > 6 anos de idade): 500UI a cada 3 a 4 dias
- Não identificado autorização de comercialização ANVISA (Aprovado FDA)

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+++) , curto prazo (+++) , Profilaxia (+++)
Concentrado do Inibidor C1 (Berinert)

☐ **Concentrado do inibidor de C1**

- Tratamento agudo (+++)
- Profilaxia curto prazo (+++)
- Profilaxia longo prazo (+++) ?

☐ **Berinert** (CSL Behring - Austrália) **(meia vida mais curta)**

- Frasco ampola 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó (com frasco ampola 10ml de água para uso EV)
- Tratamento de crises agudas (20 UI/kg – uso adulto e pediátrico)
- EV lento (4ml/minuto) – o produto contém 50UI/ml com 10ml (reconstituído)
- <10 anos, média 500UI EV 24hs antes do procedimento ou nas crises agudas
- > 10 anos, média 1000 a 1500 UI 24 hs antes do procedimento ou nas crises agudas
- Aprovado FDA
- Autorizado comercialização ANVISA (2017) no tratamento da crise aguda
- Auto administração domiciliar
- Preço: R\$2500,00 cada ampola

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+++) , curto prazo (+++), Profilaxia (+++)
Ruconest

☐ **Tratamento agudo**

☐ **Ruconest (Concentrado de inibidor de C1 obtido de leite de coelhas)**

☐ **Ruconest**

- Inibidor da C1 esterase recombinante humano obtido do leite de coelhas transgênicas
- Meia vida mais curta sendo indicado mais para o tratamento das crises
- Pacientes devem ser questionados sobre alergia a coelhos
- Dosagem: 50 UI/kg até 80 kg e dose 4200UI (dois frascos) para adultos com peso superior (cada frasco 2100UI adicionado 14ml de água – 150 UI/ml)
- Administração EV em 5 minutos
- Aprovado na Europa e nos EUA, mas não no Brasil
- Este produto poderá beneficiar pacientes que não desejam ser tratados com produto derivado de sangue humano

Angioedema Hereditário

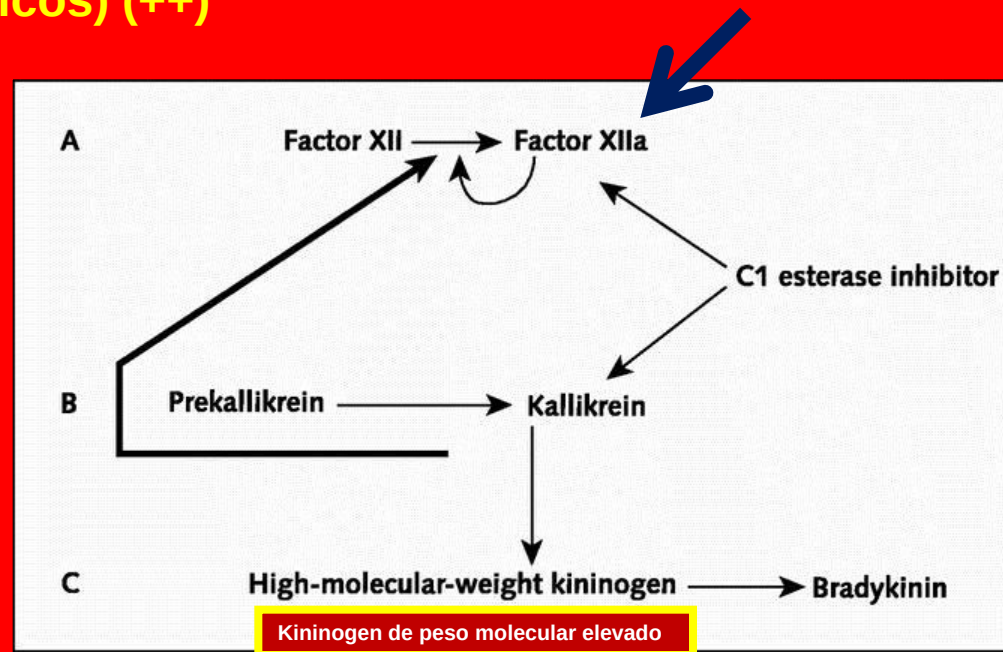
Tratamento agudo (+) , curto prazo (+), **Profilaxia (++)**

Ácido Tranexâmico e Ácido Epsilon aminocapróico

☐ **Profilaxia longo prazo (antifibrinolíticos) (++)**

☐ **Profilaxia curto prazo (+)**

☐ **Tratamento agudo (+)**



☐ **Ácido tranexâmico**

☐ **Ácido epsilon aminocapróico**

- Usados para **tratamento agudo**
- **1a escolha em crianças**
- Podem agir através da **inibição do plasminogênio para plasmina**
- **Eficácia menor que andrógenos**

Plasminogênio quando **ativado em plasmina** é capaz de **quebrar a fibrina**. Há **produção de fragmentos circulantes**. **Ativadores do plasminogênio** constituem **fator XII ativo**, entre outros (inibido pelo inibidor da C1 esterase)

Angioedema Hereditário

Tratamento agudo (+) , curto prazo (+), Profilaxia (++)

Ácido Tranexâmico

☐ Ácido Tranexâmico (antifibrinolíticos)

- **Profilaxia longo prazo (++)**
- **Profilaxia curto prazo (+)**
- **Tratamento agudo (+)**

☐ Ácido tranexâmico (Transamin) – Tratamento agudo ??

- **Mais potente dos antifibrinolíticos**
- **Pelo achado de tumor de retina e de fígado em experimentos animais após uso prolongado, tem seu uso limitado nos EUA, mas não na Europa.**

☐ Realizar:

- **Exame de fundo de olho anualmente**
- **Dosagens de função hepática a cada 6 meses**

☐ Contra indicação:

- **Doença tromboembólica ativa**

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+) , curto prazo (+), Profilaxia (++)
Ácido Tranexâmico

☐ **Ácido Tranexâmico (antifibrinolíticos)**

- **Profilaxia longo prazo (++)**
- **Profilaxia curto prazo (+)**
- **Tratamento agudo (+)**

- **Profilaxia a curto prazo**
- **Ex: Intervenção dentária**

- **Cuidados de emergência para ataques agudos**

- **Ácido tranexâmico (Transamin) cps 250mg**
- **Injetável EV lento 250mg/5ml**

- **Adultos: dose inicial 1 - 1,5g 2 a 3 x / dia (até 12 a 18 cps ao dia), reduzindo para 0,5g 1 a 2 vezes ao dia**
- **Crianças: 0,25g a 0,5g 2 a 3 x / dia. A dose depende da idade e tamanho. Dose 10mg/kg/dose (ou mais) 2 a 3 vezes ao dia (menor dose eficaz para manutenção em dias alternados ou 2x / semana)**
- **Injetável: EV lento na crise até 3 dias ou mais e posteriormente via oral. (1 -1,5g 2 a 3 x / dia – dose máxima 20g no dia)**

Angioedema Hereditário

Tratamento agudo (+) , curto prazo (+), Profilaxia (++)

Ácido Epsilon Aminocapróico

❑ Ácido Epsilon Aminocapróico (antifibrinolíticos)

- **Profilaxia longo prazo (++)**
- **Profilaxia curto prazo (+)**
- **Tratamento agudo (+)**

❑ Ácido epsilon aminocapróico (Ipsilon) – Tratamento agudo ??

- **Embora ocorram relatos de efeitos teratogênicos durante período de desenvolvimento e crescimento embrionário, tem sido utilizado nos EUA em crianças e com precaução em algumas gestantes.**

Angioedema Hereditário
Tratamento agudo (+) , curto prazo (+), Profilaxia (++)
Ácido Epsilon Aminocapróico

☐ **Ácido Epsilon Aminocapróico (antifibrinolíticos)**

- **Profilaxia longo prazo (++)**
- **Profilaxia curto prazo (+)**
- **Tratamento agudo (+)**

- **Ipsilon ampolas com 20ml c/ 50mg/ml (1g) e 200mg/ml (4g)**
- **Injetável: EV (máximo 50mg/minuto)**

☐ **Adultos (EV)**

- **Dose de ataque: 1g a 4g na 1ª hora EV**
- **Dose de manutenção: 1g 3x/dia**

☐ **Crianças (EV)**

- **40mg/kg 3x/dia**

☐ **Ipsilon cps 500 mg (2 a 4 cps 3x/dia)**

☐ **Ipsilon xarope (manipulação) 100mg/ml (500mg/5ml)- 40-60mg/kg 3x/dia**

Angioedema Hereditário

Tratamento agudo (-) , curto prazo (++) , Profilaxia (+++)

Danazol

- ❑ Andrógeno atenuado
 - ❑ Ação: **aumenta a produção do inibidor pelo fígado**
 - ❑ **Reduz o risco** de pelo menos 1 episódio agudo durante um período de tratamento de 28 dias de **93,6% para 2,2%**
 - ❑ **Reduz a frequência dos ataques** de 1x/ mês para 1x a cada 10 meses.
 - ❑ **Contra indicado em crianças e gravidez**
-
- ❑ **Efeitos colaterais (dose dependente):**
 - Ganho de peso
 - Cefaléias
 - Dislipidemia
 - Mialgias
 - Ansiedade
 - Masculinização
 - Adenoma hepato-celular (uso a longo prazo)

Angioedema Hereditário

Tratamento agudo (-) , curto prazo (++) , **Profilaxia (+++)**
Danazol

☐ Diminuição da taxa de crescimento em crianças

☐ Masculinização de fetos femininos

☐ Conduta:

- **USG abdômen anualmente**
- **Exames de bioquímica 2 vezes ao ano**

☐ Não tem indicação para **uso na crise**

• **Utilidade limitada**

• **Pode ser aumentada a dose**

Danazol (Ladogal) cps 200mg – (até 1g/dia – meses)

• **Efeito demorado**

• **Útil em pacientes que apresentam angioedema de longa duração**

• **Profilaxia**

Angioedema Hereditário

Tratamento em crianças

- ❑ Não há uma terapia curativa, portanto o objetivo do tratamento é a antecipação, redução e tratamento precoce dos episódios agudos
- ❑ Antifibrinolíticos:
 - Ácido tranexâmico (Transamin)
 - Ácido epsilon aminocapróico (Ipsilon)
- ❑ Concentrado de Inibidor de C1 esterase - estudos de seguimento a longo prazo não controlados

Angioedema Hereditário

Gravidez

Gravidez

Danazol (Ladogal)

Pregnancy

Attenuated androgens

Contraindicated

Tranexamic acid

May be used with caution

Pode ser usado com cautela

C1 inhibitor concentrate

Emergency care as above. Severe cases may require regular replacement

Cuidados de emergência. Casos graves podem exigir o uso frequente

Ácido tranexâmico: Transamin
Ácido epsilon aminocaprílico: Ipsilon ?

Tabela 6

Medicamentos indicados durante a gravidez para profilaxia de longo e curto prazo e tratamento das crises

Tratamento	1ª escolha	2ª escolha	Não indicado
Profilaxia de longo prazo	Concentrado de pdC1-INH	Agentes antifibrinolíticos ^a	Andrógenos atenuados
Profilaxia de curto prazo	Concentrado de pdC1-INH	Plasma fresco congelado Agentes antifibrinolíticos ^a	Andrógenos atenuados
Crises	Concentrado de pdC1-INH	Plasma fresco congelado	Andrógenos atenuados

^a Risco de tromboembolismo.

Angioedema Hereditário

Tratamento de manutenção

- ❑ Tratamento de manutenção deve ser considerado:
 - Mais de um episódio de dor abdominal intensa em um ano
 - Edema no pescoço ou de face, frequentes edemas de genital ou de extremidades, crises mais graves frequentes com necessidade de utilização de concentrado de inibidor ou pool de sangue

Angioedema Hereditário

Considerações Gerais

- ❑ Evitar, quando possível, o uso de estrógeno em contraceptivos e em terapias de reposição hormonal
- ❑ Evitar iECA
- ❑ Antagonistas do receptor de angiotensina II podem induzir angioedema em pacientes normais e devem ser usados com precaução em pacientes com deficiência inibidor C1 esterase
- ❑ Beta-bloqueadores e diuréticos são tratamento de escolha em pacientes hipertensos

