

Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017

Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema – 2017

Pedro Giavina-Bianchi¹, L. Karla Arruda², Marcelo V. Aun¹, Regis A. Campos³,
Herberto J. Chong-Neto⁴, Rosemeire N. Constantino-Silva⁵, Fátima F. Fernandes⁶,
Maria F. Ferraro², Mariana P. L. Ferriani², Alfeu T. França⁷, Gustavo Fusaro⁸, Juliana F. B. Garcia¹,
Shirley Komninakis⁵, Luana S. M. Maia², Eli Mansour⁹, Adriana S. Moreno², Antonio A. Motta¹,
João Bosco Pesquero¹⁰, Nathalia Portilho¹, Nelson A. Rosário⁴, Faradiba S. Serpa¹¹,
Dirceu Solé¹², Eliana Toledo¹³, Solange O. R. Valle⁷, Camila Lopes Veronez¹⁰, Anete S. Grumach⁵

RESUMO

O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante caracterizada por crises de edema com o envolvimento de múltiplos órgãos. A doença é desconhecida por muitos profissionais da área da saúde e, portanto, subdiagnosticada. Os pacientes que não são diagnosticados e tratados adequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40%, devido ao angioedema da laringe, resultando em asfixia. O angioedema de alças intestinais é outra manifestação importante e incapacitante, que pode ser a principal ou a única durante uma crise da doença. Neste cenário, um grupo de especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) atualizou as diretrizes para o diagnóstico e terapia do angioedema hereditário.

Descritores: Angioedema, angioedema hereditário, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Hereditary angioedema is an autosomal dominant disease characterized by edema attacks with the involvement of multiple organs. The disease is unknown to many health professionals and is therefore underdiagnosed. Patients who are not adequately diagnosed and treated have an estimated mortality rate ranging from 25% to 40%, due to laryngeal angioedema, which results in asphyxia. Angioedema affecting bowel loops is another important, incapacitating presentation that may be the main or only manifestation during a crisis. In this scenario, a group of experts affiliated with Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) and Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) has updated the guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema.

Keywords: Angioedema, hereditary angioedema, diagnosis, treatment.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP.
3. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA), Salvador, BA.
4. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.
5. Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), São Paulo, SP.
6. Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato Oliveira", São Paulo, SP.
7. Divisão de Imunologia, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.
8. Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Pediatria - Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), MG.
9. Divisão de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
10. Departamento de Biofísica, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
11. Faculdade de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES.
12. Divisão de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
13. Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP.

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):23-48.

Por que estudar o angioedema hereditário?

Desde a publicação das primeiras Diretrizes Brasileiras para Angioedema Hereditário (AEH) em 2011, o conhecimento sobre a doença aumentou, houve maior e mais precoce identificação dos pacientes e, ainda, novos tratamentos foram disponibilizados em nosso país, proporcionando uma abordagem melhor do AEH¹⁻⁶. Neste cenário, um grupo de especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) atualizou as diretrizes para o diagnóstico e terapia do AEH.

O Prof. William Osler, que definiu a natureza hereditária do AEH, afirmava que “A medicina é uma ciência e uma arte”. Embora o desenvolvimento e aplicação de diretrizes baseadas em evidências científicas seja fundamental para a prática da medicina enquanto ciência, auxiliar os pacientes com as suas características biopsicossociais de forma personalizada é uma forma de praticar a medicina como uma arte.

O AEH é ainda desconhecido e subdiagnosticado por muitos profissionais da área da saúde. O longo tempo transcorrido entre o início dos sintomas até o diagnóstico, bem como deste até o acesso à terapia, aumenta a morbidade relacionada à doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias^{1,2,5-9}. Observou-se que pacientes de AEH consultaram, em média, 4,4 médicos antes de serem corretamente diagnosticados e que 65% deles tiveram erro de diagnóstico no passado^{10,11}. Embora o AEH represente uma minoria de casos de angioedema e a estimativa inicial de sua prevalência tenha sido de 1:50.000 (variando de 1:10.000 a 1:150.000), novos subgrupos de pacientes têm sido descritos, tornando a doença mais comum do que se pensava anteriormente^{6,12-15}. Os médicos, bem como outros profissionais da saúde, devem estar cientes sobre a apresentação clínica e exames laboratoriais de avaliação que podem sugerir o diagnóstico de AEH. Além disso, os especialistas em alergia e imunologia devem ser atualizados sobre os progressos em relação ao diagnóstico e tratamento dos pacientes.

Os pacientes que não são tratados adequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40%, devido ao angioedema da laringe, resultando em asfixia^{5,12,16,17}. Nos Estados Unidos, o AEH é responsável por 15.000 a 30.000 consultas em setores de emergência por ano, que muitas vezes levam à hospitalização e internação em unidades

de terapia intensiva^{18,19}. O angioedema de alças intestinais é outra manifestação importante e incapacitante do AEH, que pode ser a principal ou a única durante uma crise da doença. Os pacientes muitas vezes são equivocadamente diagnosticados com abdômen agudo cirúrgico, passando por cirurgias desnecessárias^{12,20,21}. Estima-se que os pacientes de AEH sofram algum grau de incapacidade durante 20 a 100 dias do ano^{4,9}.

O que é angioedema hereditário?

Angioedema é um edema localizado, não inflamatório, assimétrico, desfigurante e autolimitado da derme profunda, tecidos subcutâneos ou submucosa, decorrente da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. O termo AEH é aplicado para o angioedema recorrente causado por excesso de bradicinina cuja forma de herança é autossômica dominante.

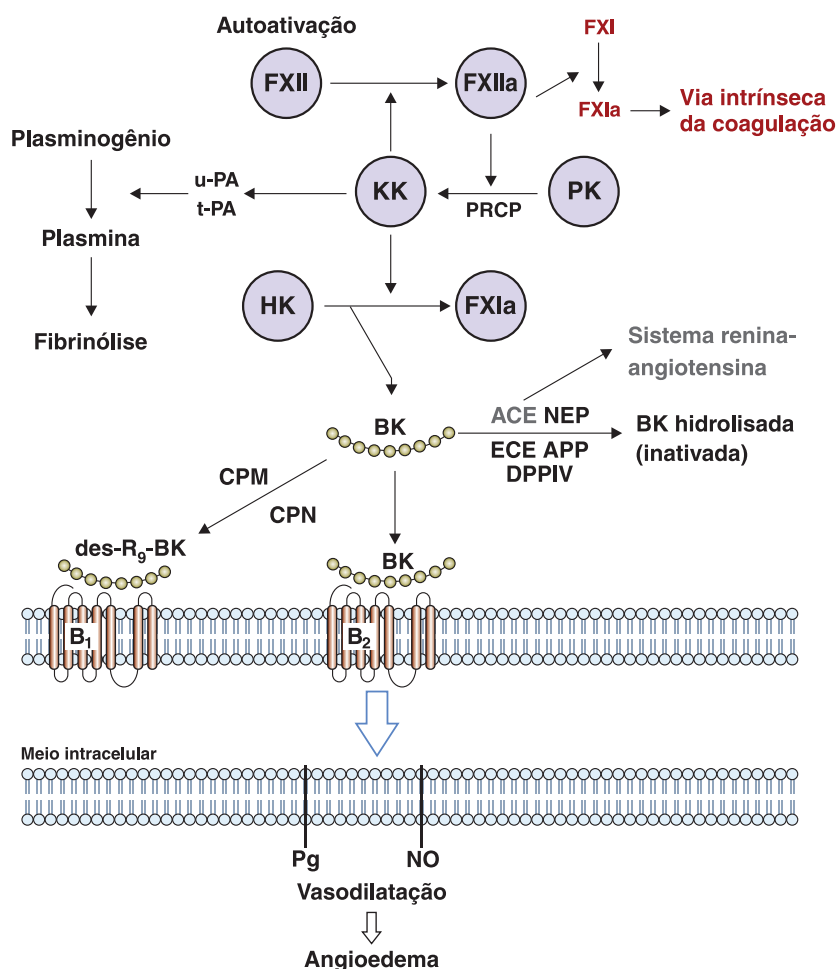
Qual é a causa do angioedema hereditário?

Como entidade clínica, Quincke descreveu pela primeira vez o AEH em 1882²²⁻²⁴, enquanto Osler estabeleceu a sua natureza hereditária em 1888²⁵⁻²⁹. A primeira alteração bioquímica associada à doença, a deficiência do inibidor de C1 (C1-INH), só foi identificada 75 anos mais tarde. Os pacientes com AEH apresentam um defeito quantitativo ou qualitativo do C1-INH, enzima da superfamília SERPINA que atua como serinoprotease³⁰⁻³². Inicialmente, foi reconhecida por sua atividade na inibição do Sistema Complemento, tanto nas vias clássica como das lectinas, sem a qual resultaria em um sistema excessivamente ativado³³. Subsequentemente, o C1-INH também foi reconhecido como um inibidor de várias proteases, incluindo a calicreína do plasma, fatores de coagulação XII (FXII) e XI e plasmina. Portanto, o C1-INH além de inibir o Sistema Complemento, participa na regulação dos sistemas de contato, coagulação e de fibrinólise³⁴⁻³⁶.

Episódios de angioedema foram inicialmente atribuídos a fatores formados durante a ativação do sistema do complemento, incluindo um fragmento de C2 (C2 cinina) associado com a vasodilatação e o aumento da permeabilidade. Estudos adicionais revelaram que a deficiência de C1-INH resulta em excesso de ativação do sistema de contato (sistema calicreína-cinina) com o aumento da produção de bradicinina (Figura 1). Este mediador se liga ao seu

receptor B2, que é constitutivamente expresso em células endoteliais, e interfere nas junções endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular e induzindo ao angioedema^{37,38}. A bradicinina também estimula a produção de óxido nítrico, o qual desencadeia vasodilatação por contração do citoesqueleto³⁹. As evidências científicas indicam que a bradicinina é o principal mediador do AEH^{40,41}.

Nussberger et al. (1999) avaliaram amostras de plasma de pacientes com AEH e observaram que os níveis de bradicinina estavam mais elevados no sangue coletado no braço edemaciado, em comparação com aquele não afetado, isto é, sem edema⁴². Um outro estudo mostrou uma diminuição da permeabilidade vascular em ratos duplamente *knockout* para o C1-INH e o receptor B2 de bradicinina (BDKRB2),



A ativação do fator XII (FXII) resulta na liberação da bradicinina (BK), que se liga ao receptor B2 ativando uma cascata de sinalização intracelular que culmina no aumento da liberação de prostaglandinas (Pg) e óxido nítrico (NO), responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular e angioedema.

ACE = enzima conversora de angiotensina, APP = aminopeptidase P, DPPIV = dipeptidil peptidase IV, des-R₉-BK = BK sem a arginina na posição 9, ECE = enzima conversora de endotelina, FXIIa = FXII ativado, FXI = fator XI da coagulação, FXIa = FXI ativado, HK = cininogênio de alta massa muscular, HKa = HK livre de BK, KK = caliceína plasmática, NEP = endopeptidase neutra, u-PA = ativador de plasminogênio tipo uroquinase, t-PA = ativador de plasminogênio tecidual, PRCP = proilcarboxipeptidase, PK = pró-caliceína plasmática.

Figura 1

Ativação do sistema caliceína-cininas no angioedema hereditário

demonstrando que a via de bradicinina/BDKRB2 desempenha um papel importante no angioedema⁴³. O desenvolvimento de novos tratamentos, como o antagonista do receptor B2 de bradicinina e o inibidor de calicreína, reforçou o papel da bradicinina como principal mediador de AEH^{44,45}.

Em conclusão, o AEH com deficiência de C1-INH ocorre devido à diminuição da quantidade desta enzima ou como consequência da produção de uma enzima disfuncional. Entre os pacientes com AEH, os níveis funcionais de C1-INH são, tipicamente, entre 5% e 30% do valor normal, apesar do nível funcional esperado de cerca de 50%, devido ao fato de que quase todos os pacientes são heterozigotos para a mutação, possuindo um alelo funcional do gene C1-INH^{4,12}. As razões para a diminuição desproporcional da atividade funcional do C1-INH, com níveis abaixo do esperado, ainda não estão claras, sugerindo a ocorrência de mecanismos adicionais no AEH.

Em 2000, Bork et al. identificaram um novo grupo de pacientes com AEH com C1-INH normal, nesta ocasião denominado tipo III⁴⁶. Subsequentemente, mutações no gene codificador do fator de coagulação XII (FXII) foram descritas em parte das famílias de pacientes com AEH com C1-INH normal e este tipo de AEH foi designado como AEH-FXII⁴⁷. O FXII tem um papel central nas fases iniciais de ativação do sistema de contato, aumentando a síntese de bradicinina⁴⁸. Observações iniciais sugeriram que as mutações descritas no FXII levariam a ganho de função e a subsequente elevação da produção de bradicinina. No entanto, estudos subsequentes não confirmaram esta observação e o papel funcional das mutações não foi totalmente elucidado^{49,50}. Estudo recente utilizando FXII recombinante, com e sem mutação, mostrou que mutações do gene introduzem novos locais no FXII que são sensíveis à clivagem enzimática pela plasmina, tornando o FXII anormalmente sensível à plasmina. Os FXII mutantes ativam-se rapidamente após clivagem pela plasmina, escapam da inibição de C1-INH e induzem formação excessiva de bradicinina. Curiosamente, os autores forneceram evidências de que os análogos de lisina, incluindo o ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocaprício, podem atenuar este mecanismo, explicando o seu valor terapêutico em pacientes com AEH-FXII⁵¹. No entanto, nem todos os pacientes com AEH com C1-INH normal possuem mutação no FXII, apresentando o AEH de causa desconhecida (AEH-U)⁵². Como no AEH com deficiência de C1-INH, há evidências clínicas que sugerem que a bradicinina é também o mediador desencadeante

das crises de AEH nos pacientes com C1-INH normal, que tem como principal característica a associação a situações de hiperestrogenismo. Também se caracterizam por ausência de urticária, agravamento do quadro clínico com o uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA), falta de resposta a anti-histamínicos e corticosteroides e por melhora quando do uso de bloqueador do receptor B2 da bradicinina^{4,53}.

Como relatado, pacientes com AEH, especialmente aqueles com C1-INH normal, pioram dos sintomas com o uso de estrogênio exógeno, como ocorre durante a terapia de contracepção e de reposição hormonal⁵³. Os mecanismos por detrás dessa deterioração são apenas parcialmente conhecidos. A região promotora do gene FXII contém um elemento de resposta ao estrogênio e foi demonstrado o aumento da transcrição de mRNA de FXII em resposta ao hormônio⁵⁴. É provável que o estrogênio também contribua para a regulação da expressão do receptor B2 da bradicinina, module a cascata de calicreína-cinina e reduza os níveis de C1-INH^{55,56}.

Quais são os tipos de angioedema hereditário?

Em uma tentativa de padronizar a nomenclatura, um consenso internacional de especialistas em AEH propôs uma classificação para "Angioedema sem urticárias", que se baseou principalmente na presença ou ausência de deficiência de C1-INH⁴. Foram definidos três tipos de AEH:

1. *AEH com deficiência quantitativa de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH de Tipo I)*

AEH caracterizado por diminuição quantitativa do C1-INH, com níveis inferiores a 50% dos valores normais, e conseqüente diminuição da atividade funcional. Este fenótipo é a forma mais prevalente de todos os casos de AEH (80-85% dos casos associados à deficiência de C1-INH)⁵⁷.

2. *AEH com disfunção de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH de Tipo II)*

AEH com níveis normais ou elevados de C1-INH, mas com comprometimento de sua função, por ser uma proteína anômala⁵⁸.

3. *AEH com C1-INH normal (anteriormente designado como AEH de Tipo III)*

Identificada mais recentemente, esta forma de AEH afeta principalmente as mulheres, mas também foi identificada em indivíduos do sexo mas-

culino, e é caracterizada por sintomatologia clínica semelhante ao AEH com deficiência de C1-INH, história familiar positiva e ausência de déficit de C1-INH^{15,53}. AEH com C1-INH normal tem sido associado a maiores níveis séricos de estrogênio (gravidez e administração exógena) e a mutações no gene que codifica o FXII em um subgrupo de pacientes (AEH-FXII). No entanto, numa porcentagem significativa dos casos, o defeito genético é ainda desconhecido. Portanto, dois subtipos são reconhecidos: AEH com C1-INH normal e mutação de FXII (AEH-FXII); e AEH com C1-INH normal e defeito genético desconhecido (AEH-U)^{1,2,5-9,52}. Não é recomendável usar mais o termo AEH tipo III, pois essa forma de AEH não está associada à deficiência de C1-INH.

Quais são as manifestações clínicas típicas de angioedema hereditário?

A história clínica é um componente importante do diagnóstico do AEH e foi bem caracterizada nas coortes dos Profs. Agostoni, Cicardi e Bork^{2,3,5,11}. Pacientes com AEH sofrem de episódios recorrentes de edema envolvendo a pele e a submucosa de vários órgãos. O AEH não está associado à urticária e prurido, mas, às vezes, os pacientes referem sensação de queimação na região do edema. Os locais mais comumente afetados são: face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e o sistema digestório. No entanto, manifestações clínicas raras, como dor de cabeça intensa, retenção urinária e pancreatite aguda, também podem ocorrer⁵⁹.

A frequência e a gravidade das crises variam entre os pacientes. Tem sido relatado que 5% dos indivíduos com AEH são assintomáticos, ao passo que 25% desenvolvem sintomas esporádicos^{5,6,13,15}. Estudo retrospectivo analisando 131.110 crises em 221 pacientes com AEH mostrou que o edema de laringe ocorreu em menos de 1% dos episódios, embora mais de 50% dos pacientes tivessem, pelo menos uma vez, experimentado anteriormente esta manifestação⁵.

Episódios de AEH que não recebem tratamento específico duram geralmente de 48 a 72 horas e não melhoram com anti-histamínicos, corticosteroides, ou epinefrina. Embora muitas das crises ocorram espontaneamente, foram identificados diversos fatores desencadeadores: trauma (mesmo que de pouca intensidade), estresse, infecção, menstruação, gravidez, consumo de álcool, mudanças de tempe-

ratura extremas, exercício, uso de inibidores da ECA e uso de estrogênio (anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal). Na adolescência, pode haver aumento substancial da atividade da doença, em particular, nas jovens do sexo feminino, devido aos ciclos menstruais e à utilização de contraceptivos orais contendo estrogênio^{2,3,5,11}.

Pode ocorrer eritema *serpiginoso* como manifestação prodrômica ao episódio de AEH em alguns pacientes, mas a presença concomitante de urticária pruriginosa favorece o diagnóstico de angioedema histaminérgico, tornando improvável o diagnóstico de AEH⁵. No entanto, alguns casos de AEH acompanhados por urticária têm sido relatados. Além disso, irritabilidade, fraqueza, náusea e "sensação da gripe" também são relatadas como pródromos^{2,3,5}.

A história familiar de angioedema auxilia no diagnóstico de AEH, mas pode estar ausente em até um quarto dos casos.

Embora as manifestações clínicas do AEH com C1-INH normal sejam semelhantes às de outros tipos de AEH, o início dos sintomas ocorre geralmente mais tarde e o curso da doença tende a ser mais benigno. Foi relatado que ocasionalmente observa-se hematomas nos locais afetados pelo angioedema. No entanto, a característica mais marcante do AEH com C1-INH normal é a maior frequência no sexo feminino e sua associação com o uso de estrogênio⁵². Na Figura 2, sugerimos uma lista de sinais de alerta e um acrônimo para estimular a suspeita diagnóstica e promover a conscientização sobre o AEH.

Como os exames laboratoriais podem confirmar o diagnóstico?

Os indivíduos com suspeita clínica e/ou aqueles com história familiar de AEH devem ser investigados (Figura 3). Os níveis séricos de C4 podem ser utilizados como teste de triagem, tendo em vista que a deficiência quantitativa e/ou qualitativa de C1-INH conduz à ativação do Sistema de Complemento, resultando no consumo de C4, mesmo quando os pacientes estão fora do período de crise de angioedema. Em apenas 2-5% dos casos de AEH, os níveis de C4 se normalizam no período inter-crise^{5,10,16,17}. Em contraste, a determinação dos níveis de C3 é desnecessária. Os níveis de C3 são normais em pacientes com AEH, pois sua produção é intensa e há outros fatores responsáveis pelo controle de seu consumo, como os fatores H e I da via alternativa do complemento.



HAAAAE: Hereditariedade, Angioedema recorrente, dor Abdominal recorrente, Ausência de urticária, Ausência de resposta a anti-histamínicos, associação com os Estrogênios.

Figura 2

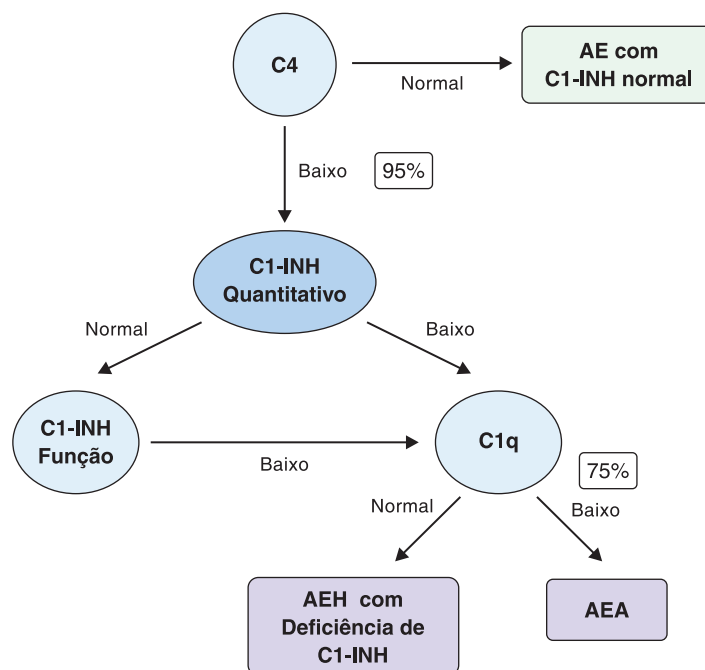
Sinais de alerta

Além da dosagem dos níveis séricos de C4, deve ser realizada a avaliação quantitativa e/ou funcional de C1-INH. Todos os profissionais da área da saúde envolvidos na assistência a pacientes com AEH devem assegurar que tais testes estejam disponíveis. Embora a determinação quantitativa de C1-INH seja um teste relativamente fácil de realizar, a avaliação da atividade funcional de C1-INH (teste qualitativo) deve ser realizada em laboratórios de referência^{12,14,19}. Preferencialmente, os testes devem ser realizados imediatamente após a coleta da amostra para evitar a degradação dos fatores do complemento, com resultados falso-positivos. No entanto, como isso não é viável na maioria dos casos, resultados confiáveis destes exames podem ser obtidos quando as amostras são armazenadas corretamente e os testes realizados com metodologia adequada. Ao usar o ensaio cromogênico funcional, é crítico que as amostras sejam mantidas a -20 °C em todos os passos do processo, incluindo o armazenamento e transporte, para a obtenção de resultados precisos^{60,61}. Um conselho prático na avaliação funcional do C1-INH é evitar congelar e descongelar a mesma amostra mais de uma vez. A determinação da atividade funcional geralmente é

realizada apenas quando a determinação quantitativa de C1-INH é normal (Figura 3). No entanto, alguns estudos sugerem que a atividade funcional poderia ser um teste de rastreio associado à determinação dos níveis de C4, considerando-se que a atividade funcional estaria reduzida em todos os pacientes com AEH por deficiência de C1-INH (AEH tipo I e II)⁶¹.

Se a suspeita clínica de AEH por deficiência de C1-INH permanecer na presença de níveis normais de C4, o teste deve ser realizado novamente durante uma crise angioedema, sempre que possível, pois, como mencionado anteriormente, os níveis de C4 podem estar normais entre as crises (2-5%)⁶². Se o resultado do teste for novamente normal e os níveis quantitativos e funcionais de C1-INH forem normais, na presença de história familiar, sugere-se um diagnóstico de AEH com C1-INH normal, no qual esses parâmetros bioquímicos são normais¹⁸.

A análise de *SERPING1*, o gene codificador do C1-INH, pode ser realizada em casos de diagnóstico indefinido, ou para fins de investigação. Mutações podem ser identificadas em uma das oito regiões adjacentes de exons ou exons/introns do gene, afe-



AE = angioedema, AEH = angioedema hereditário, AEA = angioedema adquirido.
Se o nível de C4 for normal e a suspeita clínica permanecer, a dosagem de C4 deve ser repetida, preferencialmente durante uma crise de angioedema.

Figura 3
Algoritmo do diagnóstico do angioedema hereditário

tando a produção da proteína e/ou a sua atividade enzimática. Nem todas as mutações detectadas pelo teste genético de rotina são, sem dúvida, causadoras de doença, e, às vezes, são necessários testes genéticos de outros membros da família do paciente afetado que sejam isentos da doença. A avaliação molecular pode ser recomendada sempre que houver uma discrepância entre os testes de laboratório e o histórico clínico do paciente, em recém-nascidos ou crianças, e em situações específicas, como pacientes sem história familiar ou com doença de início tardio, mas que apresentam sintomas clínicos sugestivos de AEH^{63,64}.

No que se refere ao AEH com C1-INH normal, foram identificadas mutações no gene do fator XII da coagulação (*f12*) em uma parcela dos pacientes. Inicialmente, o sequenciamento genético detectou duas mutações *missenses* diferentes, localizadas no exon 9: uma mutação que conduz à substituição de treonina por lisina (p.Thr328Lys) e outra, de treonina por arginina (p.Thr328Arg)⁴⁷. Subsequentemente,

duas novas mutações foram publicadas: a eliminação de 72 pares de bases (c.971_1018+24del72) em uma família originária da Turquia e uma duplicação de 18 pares de bases (c.892_909dup) descrita em pacientes da Hungria^{65,66}.

No angioedema adquirido com deficiência de C1-INH (AEA), uma condição associada com doenças linfoproliferativas ou autoimunes, paraproteínas induzem à ativação e consumo dos componentes do complemento. Portanto, a determinação dos níveis de C1q, sendo este reduzido em 75% dos pacientes, pode ajudar a diferenciar o AEH do AEA. Além do consumo de C1q, anticorpos anti-C1-INH podem ser observados em AEA associada a doença autoimune⁶⁷.

Quais são os critérios diagnósticos do AEH?

Foram propostos critérios para padronizar o diagnóstico de AEH com deficiência de C1-INH (Tabela 1). De acordo com esses critérios, a presença de AEH

Tabela 1Critérios diagnósticos do angioedema hereditário com deficiência de C1-INH^{12,23}**I - Critérios clínicos primários**

- a) Angioedema subcutâneo não-inflamatório com duração superior a 12 horas
- b) Dor abdominal de etiologia orgânica indefinida com duração superior a 6 horas
- c) Edema da laringe

II - Critérios clínicos secundários

- a) Histórico familiar de angioedema hereditário

III - Critérios bioquímicos

- a) Deficiência quantitativa de C1-INH (< 50%, em duas amostras distintas)
- b) Deficiência funcional de C1-INH (< 50%, em duas amostras distintas)
- c) Mutação no gene codificador do C1-INH (*SERPING1*)

é confirmada quando os pacientes atendem a um critério clínico primário e um critério bioquímico^{12,20,21}. Cabe ressaltar que esses critérios não são absolutos e que o histórico clínico é preponderante, especialmente em localidades onde os exames laboratoriais não estão disponíveis. Em casos selecionados, um teste terapêutico pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico de AEH.

O diagnóstico de AEH com C1-INH normal é considerado em pacientes com angioedema recorrente não associado a urticária, com atividade e níveis normais de C1-INH no plasma. Histórico de mais de um membro da família afetados e predomínio de pacientes do sexo feminino tornam o diagnóstico mais provável. Neste momento, o único teste de confirmação para AEH com C1-INH normal é o estudo do *gene F12*, buscando uma das mutações descritas anteriormente (AEH-FXII)^{9,18}.

O que não é angioedema hereditário?

Foram descritos dois mecanismos fisiopatológicos principais de angioedema: o angioedema induzido pela ativação de mastócitos e/ou basófilos, resultando na liberação de histamina e outros mediadores (angioedema histaminérgico), e o angioedema devido ao excesso de bradicinina (angioedema mediado pela bradicinina ou não-histaminérgico), como visto no angioedema hereditário, angioedema adquirido com deficiência de C1-INH (AEA), e angioedema induzido por inibidores da ECA ou por outros medicamentos envolvidos no metabolismo de bradicinina^{4,26}.

Recentemente, uma classificação de angioedema por endótipos foi proposta, abordando a etiologia e/ou mecanismo fisiopatológico dos diferentes tipos desta entidade clínica (Figura 4)^{22,24,30-32}.

Os principais diagnósticos diferenciais do AEH são os outros tipos de angioedema, principalmente aqueles com apresentação crônica ou recorrente. O tipo mais frequente de angioedema recorrente é o histaminérgico, que é normalmente associado a urticária e pode ser induzido ou exacerbado pela utilização de drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs)^{25,27-29,33}. Portanto, este angioedema apresenta algumas características que o diferenciam do AEH, incluindo a presença de urticária, melhora com anti-histamínicos e desencadeamento dos sintomas pelo uso de AINEs. No entanto, o angioedema histaminérgico crônico pode se apresentar sem urticária e os AINEs estão entre as principais causas de angioedema, mesmo naqueles pacientes que não apresentam urticária²².

As diretrizes atuais para o tratamento de angioedema/urticária crônico espontâneo destacam o fato de que alguns pacientes não responderão a doses convencionais de anti-histamínicos e podem necessitar de aumento de dose atingindo até quatro vezes as doses diárias habitualmente recomendadas para controlar os sintomas. Portanto, para confirmar ou descartar a natureza histaminérgica do angioedema, um teste terapêutico com anti-histamínicos, usando quatro vezes a dose recomendada por um período de tempo de aproximadamente 6 semanas, é suficiente para avaliar sua resposta ao tratamento. Foi

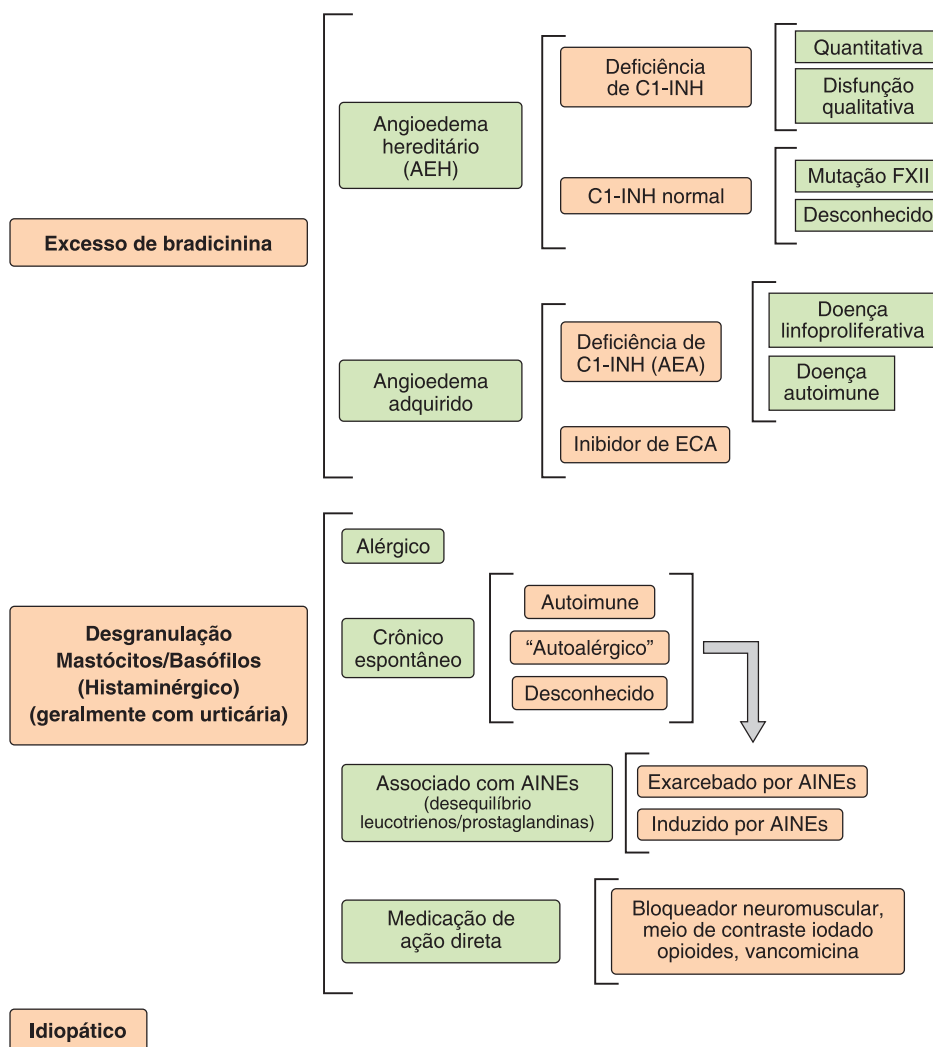


Figura 4
Classificação do angioedema por endótipos^{22,24}

demonstrada a segurança do aumento da dose de anti-histamínicos, incluindo cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina e rupatadina⁶⁸.

Em relação às formas adquiridas de angioedema mediado por bradicinina, é muito importante perguntar ao paciente sobre o uso de inibidores da ECA. Como a ECA é a principal enzima envolvida na degradação da bradicinina, sua inibição leva ao aumento das concentrações séricas deste mediador e pode causar angioedema. O inibidor da ECA deve ser interrompido em todos os pacientes com angioedema recorrente, mesmo se o angioedema

começou vários anos após o início do tratamento. Até 0,7% dos indivíduos que tomam inibidores da ECA apresentam angioedema recorrente, com aumento do risco entre os afrodescendentes, fumantes, idosos e no sexo feminino^{69,70}. O angioedema induzido por ECA envolve mais frequentemente a face, língua, orofaringe e laringe; no entanto, foram relatados casos esporádicos de episódios abdominais. O tempo médio para o início dos sintomas de angioedema é de 1,8 anos, no entanto, os sintomas ocorrem no primeiro mês do uso da medicação em 25% dos casos e podem ocorrer até 10 anos após o início da

droga⁷¹. Embora as crises de angioedema induzidas por ECA podem assemelhar-se às de AEH, os pacientes apresentarão níveis normais de C4 e de C1q, e níveis quantitativos e/ou funcionais normais de C1-INH. Mais raramente, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e as gliptinas também podem induzir angioedema⁷². As gliptinas são agentes hipoglicêmicos orais que inibem a peptidase dipeptidil IV, outra enzima envolvida no catabolismo de bradicinina.

O denominado angioedema adquirido é uma outra forma adquirida de angioedema que está associado à deficiência de C1-INH (AEA), mas sem herança genética. No AEA, o aparecimento dos sintomas ocorre mais tardiamente, não existe história familiar de angioedema e a doença deve-se ao consumo do C1-INH ou à produção de autoanticorpos neutralizantes do C1-INH, associados com doenças linfoproliferativas ou doenças autoimunes, respectivamente^{12,73,74}. Como consequência, a atividade do C1-INH é baixa, o sistema do complemento está ativado e o C1q geralmente reduzido, uma característica particular que pode ajudar no diagnóstico diferencial^{75,76}. Além da função do C1-INH abaixo de 50% do normal, os níveis de antígenos de C1-INH são geralmente reduzidos, embora a presença do C1-INH clivado possa resultar em níveis antigênicos de C1-INH normais em cerca de 20% dos pacientes^{75,77}. Como há grande sobreposição dos AEA com deficiência de C1-INH associados a autoanticorpos e às doenças linfoproliferativas, sugere-se sua classificação como uma mesma doença⁴.

O angioedema não histaminérgico idiopático deve ser considerado quando não há hereditariedade, todas as causas conhecidas de angioedema foram excluídas e os sintomas persistem apesar do tratamento com altas doses (até 4 vezes a dose padrão) de anti-histamínicos não sedantes de segunda geração. Há certa evidência de que a bradicinina possa ser o mediador envolvido no angioedema não-histaminérgico idiopático. No entanto, a evidência não é definitiva, tendo em conta que em alguns pacientes outros mediadores vasoativos, incluindo cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas e o fator ativador-plaquetas possam desempenhar um papel. O tratamento de pacientes com angioedema não-histaminérgico idiopático é, muitas vezes, um desafio na prática clínica e não há recomendações definitivas para o tratamento. A eficácia do ácido tranexâmico e icatibanto em aliviar os sintomas tem sido relatada em casos individuais ou em poucos

casos. A ciclosporina e o omalizumabe também têm sido utilizados, indicando a heterogeneidade deste grupo de pacientes. Devemos especular que esta classificação pode incluir pacientes com AEH com C1-INH normal, sem histórico familiar, e também pacientes com urticária/angioedema crônicos e resistentes a anti-histamínicos, pois, até 10% desses pacientes apresentam angioedema recorrente sem urticária^{4,24,68}.

Como tratar os pacientes com angioedema hereditário?

A educação e a orientação são as ações iniciais mais importantes para evitar consequências graves do AEH e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os pacientes devem receber informações por escrito que sejam relevantes sobre o AEH, incluindo medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crise.

A identificação e a eliminação de fatores desencadeantes, como o estresse e o trauma, podem reduzir o risco de crises. Esportes de alto impacto e passatempos que tenham risco de trauma são contraindicados, da mesma forma que medicamentos que possam induzir ou prolongar uma crise de AEH, tais como inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de Angiotensina II (BRA), medicamentos contendo estrogênio e gliptinas. Pacientes que necessitam de contracepção devem receber apenas progestágenos. Recomenda-se a vacinação contra hepatites A e B, pois, produtos derivados do sangue podem ser utilizados no tratamento do AEH, embora não se registre infecção por estes vírus em pacientes que utilizaram os medicamentos atualmente disponíveis.

Todos os parentes de primeiro grau de pacientes com AEH devem ser rastreados, e os pacientes devem receber aconselhamento genético. Um estudo mostrou que apenas a metade das famílias dos pacientes com AEH havia sido testada¹¹.

Como o AEH está associado à morbidade e mortalidade significativas, uma estratégia que envolva a prevenção cuidadosa e o tratamento das crises é essencial na abordagem apropriada do paciente. A experiência histórica em grandes centros de países desenvolvidos tem demonstrado que 25-40% dos pacientes podem desenvolver asfixia e morrer se não forem tratados adequadamente^{5,16,78,79}.

A farmacoterapia do AEH é dividida em três modalidades: profilaxia em longo prazo, profilaxia em curto prazo e tratamento das crises.

Como a profilaxia de longo prazo deve ser realizada?

O objetivo da profilaxia em longo prazo no AEH é reduzir a frequência e a gravidade das crises. Essas duas variáveis podem diferir muito e enquanto alguns pacientes podem ser assintomáticos, outros experimentam crises duas vezes por semana, com sintomas praticamente contínuos. Há evidência científica demonstrando a eficácia da profilaxia de longo prazo, mas também há preocupação com os efeitos adversos associados aos medicamentos^{4,6,80-82}. Portanto, a primeira pergunta a respeito da profilaxia de longo prazo deve ser se os pacientes realmente necessitam deste tipo de tratamento.

Em geral, os indivíduos com sintomas frequentes ou histórico de crises de angioedema envolvendo as vias aéreas superiores devem ser tratados profilaticamente⁸³. No entanto, não há consenso sobre a frequência mínima e a gravidade dos episódios que justificam a profilaxia de longo prazo, e o impacto das crises de angioedema na qualidade de vida do paciente é um aspecto decisivo^{9,84}. Os pacientes sofrem incapacitação física e emocional substancial, durante e entre as crises, muitas vezes impossibilitando as atividades diárias. Frequentemente desenvolvem ansiedade e/ou depressão⁸⁵.

A introdução de terapias novas e eficazes para as crises de AEH mudou a indicação da terapia preventiva, pois o tratamento somente durante os ataques poderia evitar os efeitos adversos decorrentes dos medicamentos profiláticos contínuos^{4,6}. Portanto, principalmente em nosso país, outra variável importante a ser considerada é se o paciente tem acesso aos medicamentos apropriados para o tratamento da crise de AEH⁵⁸. Os especialistas concordam que os pacientes que apresentam mais de uma crise grave por mês, apesar de serem tratados adequadamente durante as crises, devem receber

profilaxia de longo prazo^{12,14}. Em resumo, o tratamento deve ser sempre personalizado e a indicação de profilaxia em longo prazo deve ser baseada nas quatro variáveis citadas (Tabela 2).

Três modalidades de tratamento para a profilaxia em longo prazo têm sido utilizadas ao redor do Mundo (Tabela 3): andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos e concentrado de C1-INH derivado de plasma (pdC1-INH). As duas primeiras estão disponíveis há muito tempo, têm custos mais baixos e não necessitam de acesso intravenoso para administração. No entanto, existem preocupações sobre os seus efeitos colaterais, que podem ser evitados com a terapia de reposição utilizando o pdC1-INH^{4,6}. Há que se ressaltar que o uso intravenoso do C1-INH derivado de plasma com o auxílio de “portocath”, provavelmente, foi associado a quadros de trombose venosa. Mais recentemente, foi publicado o uso de pdC1-INH por via subcutânea em profilaxia do AEH⁸⁶.

Os agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocapróico e ácido tranexâmico) são eficazes na prevenção de crises de AEH em um terço dos pacientes⁸⁷⁻⁸⁸. Estes agentes antagonizam o sistema fibrinolítico, bloqueando a formação de plasmina e inibindo a atividade proteolítica de ativadores de plasminogênio e, conseqüentemente, a dissolução do coágulo. No entanto, o mecanismo pelo qual os agentes antifibrinolíticos previnem as crises de AEH permanece desconhecido e não se observa aumento dos níveis séricos de C1-INH ou C4 nos pacientes sob esta terapia. A principal preocupação com o uso de agentes antifibrinolíticos é o risco de trombose, embora esta reação adversa não tenha sido relatada^{89,90}. Pacientes que iniciarem a profilaxia de longo prazo com agentes antifibrinolíticos devem realizar testes de função hepática e devem ser avaliados em termos de trombofilia caso tenham histórico pessoal ou familiar de doença tromboembólica^{91,92}. O ácido tranexâmico

Tabela 2

Variáveis a serem consideradas para indicação de profilaxia de longo prazo

Frequência de crises de AEH

Gravidade de crises de AEH

Impacto das crises de AEH sobre a qualidade de vida do paciente

Disponibilidade de tratamento para as crises de AEH

Tabela 3

Medicamentos para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário

| Medicamento | Nome de marca | Empresa | Mecanismo de ação | Dosagem (profilaxia) | Via de administração | Efeitos colaterais |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|---|--|----------------------|--|
| Ácido épsilon-aminocaproico | Ipsilon® | Nikkho | Ação antifibrinolítica | Até 6-8 g/dia (em 2-4 vezes/dia); Criança: 100-200 mg/kg (em 3-4 vezes/dia); Pílulas = 0,5 g | Oral | Dores musculares e fraqueza, CPK elevado, náuseas, diarreia, vertigem, hipotensão grave, trombose |
| Ácido tranexâmico | Genérico, Hemoblock®, Transamin® | EMS, Nikkho | Ação antifibrinolítica | 20-50 mg/kg/dia (em 2-3 vezes/dia) até 4-6 g/dia; Pílulas = 250 mg | Oral | Ácido tranexâmico: categoria B na gravidez |
| Danazol | Ladogal® | Sanofi-Aventis | Andrógeno atenuado; aumenta os níveis de C1-INH | Até 200 mg/dia | Oral | Ganho de peso, dor de cabeça, alterações menstruais, acne, alterações na libido, ansiedade, transtornos de humor, hipertensão, miopatia, alterações no perfil lipídico, hematuria, hepatoma, hepatocarcinoma |
| Oxandrolona | Formulado | – | Andrógeno atenuado; aumenta os níveis de C1-INH | Até 2,5 mg, a cada 8-12 horas, até 20 mg/dia; Criança: 0,25 mg/kg/dia | Oral | |
| Concentrado de pdC1-INH ^c | Cinryze® ^a | Shire | Substituição de C1-INH | 1000 U, a cada 3-4 dias | Intravenoso | Eventos trombóticos foram observados em alguns pacientes |
| Concentrado de pdC1-INH ^c | Berinertr® ^b | CSL Behring | Substituição de C1-INH | 20 U/kg, a cada 3-4 dias | Intravenoso | |

O medicamento Estanozolol não foi incluído, pois não está disponível no Brasil.

^a O medicamento Cinryze precisa ser importado.

^b O medicamento Berinertr foi aprovado apenas para o tratamento de crises agudas nos EUA e no Brasil.

^c Concentrado de C1-INH derivado do plasma.

é mais potente do que o ácido épsilon-aminocapróico e tem uma incidência menor de efeitos adversos. O início do efeito terapêutico dos agentes antifibrinolíticos é de aproximadamente 48 horas após sua administração⁹³⁻⁹⁵.

Durante anos, a profilaxia de longo prazo do AEH mais eficaz era o uso de andrógenos atenuados (danazol, estanozolol e oxandrolona), que resultam

em aumento nos níveis de C1-INH e C4 e reduzem a frequência das crises^{1,4,6}. Andrógenos anabolizantes são mais eficazes que agentes antifibrinolíticos no controle de AEH e, de forma geral, são o tratamento de escolha, a menos que haja alguma contraindicação, como gravidez, infância e reações adversas^{1,4,6}. No Brasil, o andrógeno atenuado mais utilizado é o danazol, que está disponível por meio do Programa de Medicamentos de Alto Custo do governo.

Protocolos anteriores sugeriam a dose máxima de 600 mg/dia de danazol, iniciando com dose menor de 200 mg/dia e aumentando se necessário (Protocolo de Budapeste), ou começando com dose mais elevada de 600 mg/dia e reduzindo a medida do possível (Protocolo Italiano)¹. Posteriormente, devido à preocupação com as reações adversas, o Consenso de Gargnano (2012) definiu a dosagem máxima de danazol em 200 mg/dia⁹⁶. Em casos graves, nos quais a dose máxima de andrógeno atenuado não é suficiente para prevenir as crises, agentes antifibrinolíticos podem ser utilizados em combinação⁹⁷.

As reações adversas aos andrógenos atenuados são relacionadas à dose, e incluem hepatotoxicidade e virilização. Outras reações adversas incluem ganho de peso, dor de cabeça, alterações menstruais, acne, alterações na libido, ansiedade, perturbações do humor, hipertensão, miopatia, mudanças no perfil lipídico e hematuria. Embora existam evidências de alterações do perfil lipídico dos pacientes, a associação entre danazol e aterosclerose é controversa⁹⁸⁻¹⁰⁰. Estes efeitos adversos tendem a desaparecer após a descontinuação do medicamento. Em indivíduos que recebem andrógenos, o perfil lipídico e os níveis de enzimas hepáticas devem ser avaliados a cada seis meses. Se houver desenvolvimento de dislipidemia ou lesão hepática, a droga deve ter sua dose reduzida ou ser descontinuada até a melhora do paciente¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Como foram relatados casos de adenomas hepáticos e carcinoma hepatocelular, ultrassonografia do fígado deve também ser realizada a cada 12 meses. O desenvolvimento de tumores do fígado em pacientes que estão utilizando o danazol tem sido associado à utilização de doses mais elevadas (400-800 mg), duração mais longa do tratamento e falta de controle de lesão de fígado^{4,105}. Embora muitos pacientes se queixem de efeitos adversos induzidos por andrógenos atenuados, a maioria dos pacientes com AEH pode se beneficiar, pelo menos moderadamente, do uso de andrógeno, e o perfil de risco é aceitável¹.

Na profilaxia de longo prazo, o ajuste da dose dos medicamentos baseia-se nos sintomas clínicos do paciente ao invés de parâmetros bioquímicos, tendo em vista que o benefício clínico é geralmente obtido em doses mais baixas que as exigidas para alterar significativamente os níveis dos componentes do complemento¹. A profilaxia de longo prazo do AEH com andrógenos atenuados ou agentes antifibrinolíticos é satisfatória para a maioria dos pacientes, mas tem a desvantagem do uso de medicação diária. Em alguns pacientes, é impraticável devido a reações adversas,

principalmente em mulheres, ou devido à falta de resposta¹. Acrescenta-se, ainda, a não recomendação para gestantes e crianças.

Os concentrados de pdC1-INH têm sido utilizados recentemente para profilaxia de longo prazo do AEH, e têm demonstrado serem seguros e eficazes^{82,106-110}. Os produtos disponíveis sofrem nanofiltragem e são tratados com calor e detergente para evitar a transmissão de micróbios. Administrados por via intravenosa em intervalos regulares, a cada três a quatro dias, os concentrados de pdC1-INH constituem uma alternativa terapêutica adequada para indivíduos nos quais outras terapias não podem ser usadas ou são ineficazes. Poucos pacientes com eventos trombóticos associados ao pdC1-INH foram identificados pelo programa de controle de efeitos adversos do FDA e estão sob investigação¹¹¹. Na avaliação da relação risco/benefício da profilaxia de longo prazo, enquanto há menos efeitos adversos com o pdC1-INH, favorecendo-o em comparação com os andrógenos atenuados e os agentes antifibrinolíticos, seu custo é maior e há necessidade de acesso venoso. Os indivíduos que têm redução significativa na qualidade de vida ou têm episódios graves e frequentes, e falham ou são intolerantes aos andrógenos devem ser considerados para profilaxia de longo prazo com pdC1-INH^{108,112}. Dois produtos mais recentes foram avaliados para profilaxia de longo prazo do AEH: um C1-INH recombinante (Ruconest[®], que foi aprovado pelo FDA em 2014) e um concentrado de pdC1-INH para uso subcutâneo, este último supera a inconveniência do acesso venoso. Estudos têm demonstrado a eficácia e segurança de ambos^{113,114}.

Em relação ao AEH com C1-INH normal, a experiência é restrita a relatos de caso. O ácido tranexâmico reduz a frequência e a gravidade dos episódios e pode ser considerado uma escolha adequada, com evidências sugerindo uma melhor resposta nestes pacientes em comparação aos pacientes de AEH com deficiência de C1-INH^{89,115}. Além disso, a utilização de progestágenos tem sido recomendada, com estudos mostrando sua eficácia^{52,64}.

A melhor estratégia para a profilaxia de longo prazo do AEH deve ser escolhida dependendo do estado clínico e da qualidade de vida do paciente. Portanto, há de se considerar se é mais importante controlar as crises de AEH o mais rápido possível ou minimizar os potenciais efeitos adversos dos medicamentos. Independentemente da escolha, a eficácia de cada medicamento depende da adesão ao tratamento, que deve ser encorajada e avaliada.

Como a profilaxia de curto prazo deve ser realizada?

A profilaxia de curto prazo é indicada para pacientes submetidos a procedimentos médicos ou cirúrgicos que envolvam principalmente a região cervicofacial, com risco de angioedema das vias aéreas superiores, como tratamento dentário mais invasivo (extração dentária), amigdalectomia, cirurgia facial, endoscopia, broncoscopia e procedimentos cirúrgicos que exigem a intubação traqueal^{1,116-119}. A decisão sobre a profilaxia de curto prazo deve ser tomada tendo em conta dois fatores: o risco associado ao procedimento a ser feito e a disponibilidade de tratamento para a crise aguda de AEH (Figura 5).

Os agentes mais utilizados com sucesso incluem os concentrados de pdC1-INH, andrógenos atenuados e plasma fresco congelado. Como não existem estudos comparativos avaliando os diferentes medicamentos para a profilaxia de curto prazo, as recomendações atuais são baseadas na opinião de especialistas e em estudos de observação pequenos e não controlados⁹⁶.

O concentrado do pdC1-INH é o agente de escolha para a profilaxia de curto prazo, sendo seguro e eficaz em adultos, crianças e mulheres grávidas. Tem sido usado antes do procedimento em dose de 20 U/kg ou 500-1000 U, dependendo do fabricante^{62,120,121}. Segundo dados relatados por Bork et al., doses de 500 UI reduzem as ocorrências de crises para 15%, doses de 1000 UI reduzem o desencadeamento para 10% e 1500 UI ainda são acompanhados de sintomas em 5% das situações¹¹⁷. Alguns autores consideram a administração de plasma fresco congelado (PFC) para a profilaxia de curto prazo, quando o C1-INH não está disponível, sugerindo-se uma dose de 10 mL/kg (2-4 unidades para um adulto), cerca de uma a seis horas antes do procedimento¹²². Outra alternativa é a utilização de danazol a uma dose de 10 mg/kg/dia, com uma dose máxima de 600 mg/dia, 200 mg três vezes por dia, durante 5-7 dias antes do procedimento e dois dias depois¹²³. Os agentes antifibrinolítico, como o ácido tranexâmico, também têm sido utilizados nas doses de 25 mg/kg/dia, divididas em 2-3 vezes, até um máximo de 3-6 g/dia, 5 dias antes e 2-5 dias

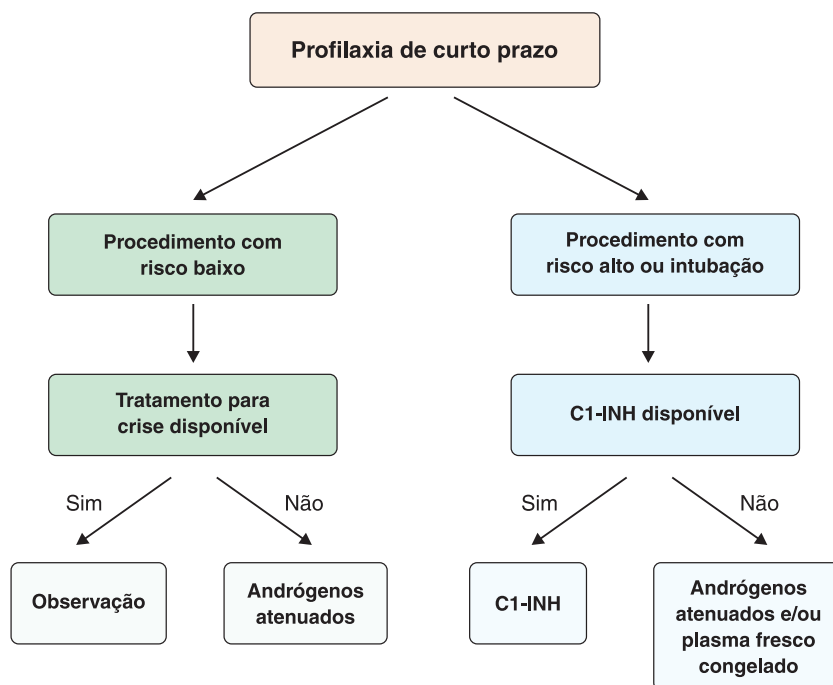


Figura 5

Profilaxia de curto prazo do angioedema hereditário com deficiência de C1-INH

após o procedimento¹²¹. No entanto, sua eficácia é desconhecida e este agente só deve ser usado se outras opções não estiverem disponíveis. Existem dados escassos referentes à profilaxia de curto prazo com rhC1-INH, Ecallantide, ou Icatibanto, mas especula-se que o rhC1-INH seja eficaz.

Mesmo com a realização da profilaxia de curto prazo, os pacientes devem permanecer sob observação por 36 horas e devem ter fácil acesso à medicação de resgate, uma vez que o risco de angioedema após estes procedimentos não pode ser completamente eliminado. Em algumas situações, quando se espera que o risco do procedimento a ser realizado seja mínimo, e o acesso rápido aos agentes de terapia da crise está garantido, pode-se considerar a omissão da profilaxia de curto prazo. Nestes casos, deve-se instituir o tratamento da crise de AEH, caso esta ocorra, ao menor sinal de seu início⁶.

Como as crises de angioedema hereditário devem ser tratadas?

O tratamento das crises de AEH deve ser feito de acordo com sua gravidade (Tabela 4). Crises graves e/ou crises que envolvem o trato respiratório requerem tratamento urgente a fim de evitar potencial morbidade e mortalidade. Assim, pacientes com AEH devem ter acesso ao tratamento “sob demanda” para crises, sendo recomendável que tenham pelo menos duas terapias para usar em seu domicílio em casos

de eventuais crises^{6,124,125}. Independentemente da disponibilidade de todas as drogas usadas para tratar a crise de AEH, a prioridade deve ser sempre a manutenção da permeabilidade das vias aéreas, e os médicos não podem perder o “momento certo” de intubação, caso esta seja indicada.

O objetivo da terapia da crise de AEH é inibir a síntese de bradicinina e a sua ação sobre as células endoteliais. Existem três medicamentos para tratar as crises de AEH: concentrado do pdC1-INH, Icatibanto e Ecallantide. Os dois primeiros estão disponíveis no Brasil. O plasma fresco congelado, que contém o C1-INH, pode ser utilizado quando estes três medicamentos de primeira linha não estiverem disponíveis. Nenhum estudo controlado demonstrou sua eficácia e, embora o plasma fresco congelado possa controlar a maioria das crises de AEH, uma piora paradoxal pode ocorrer em alguns casos, pois o plasma também fornece cininogênio e pré-caliceína de alto peso molecular (HMW), que podem gerar mais bradicinina. Além disso, há riscos de transmissão de patógenos transmitidos pelo sangue e derivados, assim como de reações transfusionais^{126,127}. Assim, o plasma não deve ser utilizado para o tratamento das crises de AEH, a menos que nenhuma outra opção de tratamento de primeira linha esteja acessível^{4,6,14,128}. Deve-se destacar que, ao contrário da anafilaxia e angioedema associados à desgranulação de mastócitos e basófilos, o angioedema mediado por bradicinina

Tabela 4

Opções de tratamento das crises de angioedema hereditário de acordo com a apresentação clínica

| Tratamento | Pele/Mucosa | | | |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------|---------|
| | Tronco e extremidades | Orofaringe, face e pescoço | Abdominal | Laringe |
| Expectante (resolução espontânea) | ± | – | – | – |
| Concentrado de pdC1-INH, Icatibanto, Ecallantide | ± | + | + | + |
| Plasma fresco congelado ^a | ± | ± | ± | ± |
| Ácido tranexâmico ^a | ± | ± | ± | ± |
| Intubação/Traqueostomia (UTI) | – | – | – | ± |

pdC1-INH = inibidor de C1 derivado do plasma, UTI = unidade de terapia intensiva.

+ indicado, ± considerar indicação, – contraindicado.

^a considerar quando os três medicamentos de primeira linha não estiverem disponíveis.

não responde à administração de anti-histamínicos, glicocorticoides, ou epinefrina.

Andrógenos e agentes antifibrinolíticos são inadequados para controlar as crises de AEH devido a demora para seu início de ação, sendo ineficazes na maioria das vezes. No entanto, tem-se observado que, nas fases iniciais de crises leves, estes medicamentos podem ser eficazes em atenuar os sintomas e prevenir a progressão para uma crise mais grave^{93,94,129}.

Crises abdominais são extremamente dolorosas e podem ser acompanhadas por vômitos, diarreia, ou ambos. Quando os pacientes apresentam crises abdominais graves, indica-se, além da terapia específica, tratamento sintomático com administração de fluidos, antieméticos e analgésicos. Podem ser necessários antiespasmódicos e narcóticos para tratar a dor intensa²¹.

A disfonia e a disfagia são indicadores de progressão para uma crise grave de laringe. Geralmente, tais episódios desenvolvem-se lentamente ao longo de cerca de 8 horas, em média, e as alterações da deglutição e de voz frequentemente precedem a obstrução da laringe. No entanto, há relatos de edema de laringe de início rápido e os médicos devem ter isso em mente na avaliação dos pacientes. Os casos mais graves exigem a intubação imediata. Em tais casos, indica-se a terapia de oxigênio e o monitoramento por oximetria de pulso. Durante a laringoscopia e intubação, deve ser avaliada a necessidade de traqueostomia. Em casos de edema de laringe, pode ser prudente realizar a intubação profilática como uma medida inicial para manter a permeabilidade das vias aéreas e evitar a traqueostomia¹³⁰.

Reposição de C1-INH

Os concentrados de C1-INH para uso intravenoso demonstraram ser eficazes e seguros no tratamento de todas as formas de crises de AEH por deficiência do C1-INH^{62,131-133}. O pdC1-INH atua em várias etapas dos quatro sistemas que funcionam de maneira integrada: de contato, coagulação, fibrinolítico e complemento. Há inibição do fator XIIIa e da calicreína, com redução da produção de bradicinina^{34,35}. Dois concentrados do pdC1-INH, que passam por nanofiltragem e são tratados com calor e detergente para evitar a transmissão de micróbios, estão atualmente disponíveis em todo o mundo: Berinert® e Cinryze®.

O Berinert® é um concentrado do C1-INH pasteurizado e nanofiltrado. O ensaio clínico “International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial 1

- IMPACT1” foi um estudo internacional, prospectivo, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado que avaliou a eficácia do Berinert® em 125 pacientes com AEH por deficiência de C1-INH, demonstrando que este concentrado administrado por via intravenosa a uma dose de 20 U/kg é eficaz para tratamento das crises abdominais e faciais¹³². O IMPACT2 foi um estudo aberto desenvolvido como uma extensão do IMPACT1 para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com 20 U/kg de C1-INH para crises sucessivas de AEH. O estudo incluiu 57 pacientes, que foram acompanhados durante 24 meses, e mostrou que, em média, o início do alívio dos sintomas após o tratamento foi de 0,46 horas e a resolução completa em 15,5 horas. O estudo concluiu que uma única dose de pdC1-INH de 20 U/kg é segura e eficaz no tratamento de crises sucessivas de AEH em qualquer local do corpo. Além disso, nenhum anticorpo de bloqueio anti-C1-INH foi detectado nos pacientes¹³¹. Esta dose deve ser utilizada em crises de vias aéreas superiores e de face, que apresentam risco de vida em potencial. De acordo com estudos anteriores, uma dose de 500 ou 1000 U pode ser suficiente em crises de menor gravidade, como o angioedema de extremidades e nas crises abdominais^{62,134,135}. Berinert® está atualmente licenciado na Europa, Estados Unidos e no Brasil, e é aprovado para autoadministração domiciliar. O fármaco é geralmente bem tolerado e não há evidência de doença tromboembólica ou de transmissão de agentes infecciosos associados com a sua administração^{136,137}.

Cinryze® é um concentrado de pdC1-INH nanofiltrado aprovado para o tratamento e a prevenção de crises de AEH na Europa, apenas para a prevenção nos Estados Unidos e ainda não aprovado no Brasil. Estudos, incluindo dois estudos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, demonstraram sua eficácia. Da mesma forma que com o Berinert®, a autoadministração de Cinryze® reduziu significativamente a duração e a gravidade das crises, além da necessidade de analgésicos. Uma dose de 1000 U é utilizada para o tratamento das crises, a qual pode ser repetida uma hora mais tarde, se necessário^{109,138}.

Ruconest®, um C1-INH recombinante humano (rhC1-INH) obtido a partir do leite de coelhas transgênicas, foi desenvolvido para o tratamento das crises de AEH. Dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo diferentes foram realizados na Europa e na América do Norte e demonstraram a eficácia e segurança do rhC1-INH, sem eventos adversos trombóticos observados^{139,140}.

Devido a sua glicosilação original, sua meia-vida é mais curta que a dos C1-INH derivados do plasma humano, e espera-se que o rhC1-INH seja mais eficaz no tratamento das crises de AEH que na profilaxia, mas um estudo recente demonstrou benefícios na profilaxia de longo prazo¹¹⁴. Como reações anafiláticas em pacientes sensibilizados por coelho são raramente observadas, os pacientes devem ser indagados em relação a contato e reação alérgica anterior a coelho. A dose recomendada é de uma injeção intravenosa de 50 U/kg para adultos com um peso corporal inferior a 84 kg e uma dose de 4200 U (dois frascos) para adultos com peso superior¹⁴⁰. Ruconest[®] foi aprovado na Europa e nos EUA, mas não no Brasil. O rhC1-INH beneficiará especialmente aqueles pacientes que não desejam ser tratados com um produto derivado de sangue humano por motivos religiosos, morais ou outros¹⁴¹.

Icatibanto

O Icatibanto (Firazyr[®]) é uma molécula sintética semelhante à bradicinina para injeção subcutânea em pacientes com AEH com deficiência de C1-INH, agindo como um antagonista competitivo e seletivo do receptor B2 da bradicinina. A segurança e eficácia do Icatibanto foram avaliadas e demonstradas em três ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, controlados, duplo-cegos e randomizados (Os estudos FAST – *For Angioedema Subcutaneous Treatment*). O tempo médio para o alívio significativo dos sintomas é menor com o Icatibanto do que com o ácido tranexâmico ou placebo^{142,143}. Crises de AEH são resolvidas mais rapidamente após o tratamento precoce com Icatibanto em comparação com o tratamento tardio; recomenda-se que o medicamento seja administrado nas primeiras seis horas após o início da crise¹⁴⁴. Como ocorre com o Berinert[®], o Firazyr[®] também é licenciado para autoadministração. O uso domiciliar é seguro e preferido pela maioria dos pacientes, que apenas relatam eritema e dor no local da injeção que se resolvem espontaneamente¹⁴⁵. O Icatibanto é licenciado para uso, inclusive para a autoadministração, a uma dose de 30 mg por via subcutânea, na Europa, Estados Unidos e Brasil. Se a resposta for inadequada ou houver recidiva dos sintomas, podem ser administradas injeções adicionais de 30 mg, em intervalos de 6 horas, até o máximo de três injeções em 24 horas. Atualmente, o Icatibanto está licenciado para os pacientes acima de 18 anos de idade. No entanto, estão em curso estudos abordando a sua utilização em crianças¹⁴⁶.

Ecallantide

Ecallantide (Kalbitor[®]) é um potente inibidor da caliceína, aprovado para utilização nos EUA, que acarreta a diminuição da produção de bradicinina¹⁴⁷. Dois grandes ensaios clínicos de fase III (“Evaluation of Dx-88’s Effect in Mitigating Angioedema - EDEMA”), controlados com placebo, demonstraram a eficácia da medicação. A dose recomendada é de 30 mg administrada por via subcutânea, e o medicamento não está aprovado para autoadministração domiciliar, porque anafilaxia foi observada em aproximadamente 3% dos doentes tratados^{148,149}. Não está disponível em nosso país.

Conclusão

Todos os medicamentos mencionados para tratamento das crises de AEH são altamente eficazes e não existem estudos comparativos entre eles. Os concentrados do pdC1-INH e o C1-INH recombinante devem ser administrados por via intravenosa, requerendo um tempo ligeiramente maior para sua administração. O Icatibanto é administrado por via subcutânea e tem um início de ação mais rápido. No entanto, em cerca de 10% das crises tratadas, é necessária uma segunda injeção⁴⁴. Por outro lado, a taxa de recidivas das crises é muito baixa com os concentrados do pdC1-INH. Concentrados do pdC1-INH e o Icatibanto são licenciados para autoadministração caseira. A Tabela 5 resume os medicamentos utilizados no tratamento e profilaxia do AEH.

Como deve ser a abordagem do angioedema hereditário em situações especiais?

Crianças e adolescentes

Na maioria dos pacientes, o início das crises do AEH com deficiência do C1-INH ocorre na primeira ou segunda década de vida, em média entre 4 e 12,5 anos e com apresentação variável^{5,150-154}. O diagnóstico clínico e laboratorial nessa faixa etária é semelhante ao do adulto. Os sintomas são raros durante a infância e, muitas vezes, se agravam na puberdade, principalmente em mulheres, estando associados aos níveis crescentes de estrogênio endógeno^{150,155}. O início precoce e a frequência de episódios preveem a gravidade da doença na idade adulta^{5,154}. Em relação ao AEH com C1-INH normal, sua incidência é extremamente rara em pacientes pediátricos¹⁵⁵.

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.

Embora a morte por asfixia possa ocorrer em qualquer idade, casos fatais devido ao edema de laringe são menos comuns em pacientes pediátricos. No Reino Unido, 6,3% das crianças com AEH tiveram episódios com risco de vida reportados pelos pediatras¹⁵⁶. Em uma série de 70 mortes, três ocorreram em pacientes com menos de 21 anos de idade¹³⁰. O diagnóstico diferencial inclui alergia alimentar, crupe, pseudo crupe, aspiração de corpo estranho e epiglote aguda. Por outro lado, crises abdominais são frequentes em pacientes pediátricos, mas muitas vezes não são reconhecidas e o diagnóstico diferencial é amplo, incluindo apendicite aguda, linfadenite mesentérica, intussuscepção, má rotação parcial com torção intestinal, divertículo de Meckel, ovários policísticos, torção testicular ou de ovário, hemorragia ou infarto intestinal, porfiria, e peritonite recorrente da febre familiar do Mediterrâneo. A resposta clínica e ultrassonográfica à terapia específica ajudam a diferenciar o episódio de AEH de outras doenças abdominais¹⁵⁵.

Todas as crianças com suspeita clínica ou que são parentes de primeiro grau de pacientes com AEH devem ser rastreadas. Antes da idade de 1 ano, os níveis de C4 e de C1-INH são fisiologicamente mais baixos do que em adultos, e os testes devem ser repetidos após este período para se confirmar o diagnóstico de AEH com deficiência de C1-INH¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Os testes genéticos com o sangue periférico ou do cordão umbilical são uma alternativa em recém-nascidos e lactentes.

A farmacoterapia tem algumas particularidades nesta faixa etária. Andrógenos atenuados devem ser evitados, uma vez que provocam o fechamento prematuro da placa epifisária de crescimento, reduzindo a estatura final do paciente. Agentes antifibrinolíticos são alternativas mais aceitáveis para a profilaxia de longo prazo em crianças com AEH, embora sua eficácia não tenha sido comprovada e há a possibilidade de ocorrência de eventos adversos. O plasma fresco congelado pode ser utilizado nas crises ou na prevenção de crises associadas a procedimentos cirúrgicos e dentais, quando o concentrado de pdC1-INH não estiver disponível¹⁵⁰. No Brasil, o concentrado de pdC1-INH (20 UI/kg) e o Icatibanto (30 mg) foram aprovados para o tratamento de episódios de AEH, este último apenas para pacientes com 18 anos ou mais.

AEH durante a gravidez, parto, pós-parto e lactação

Os hormônios, em particular o estrogênio, são fatores relevantes de desencadeamento de crises de AEH em pacientes do sexo feminino. Assim, os sintomas podem se tornar mais frequentes e mais graves durante a gravidez, pós-parto e durante a lactação em mulheres com AEH com ou sem deficiência de C1-INH^{64,155,160,161}. No entanto, ainda há número limitado de estudos nessas situações, especialmente nos casos de AEH sem deficiência de C1-INH. Devido ao potencial agravamento da doença durante a gravidez,

parto, pós-parto e lactação, e, também, à restrição ao uso de medicamentos apropriados, recomenda-se que as mulheres com AEH sejam acompanhadas de forma frequente e regular durante estas fases de suas vidas^{64,155}.

No planejamento da gravidez, mulheres utilizando profilaxia de longo prazo com andrógenos atenuados devem interromper o tratamento pelo menos um mês antes da concepção. O uso de andrógenos não é recomendado durante a gravidez; eles atravessam a barreira placentária e podem resultar em virilização do feto, levando a pseudo-hermafroditismo feminino. O ácido tranexâmico também atravessa a barreira placentária e pode provocar efeitos colaterais para o feto, embora muito menores do que aqueles causados por andrógenos. Devido a sua meia-vida curta, a interrupção do tratamento com antifibrinolíticos pode ser feita alguns dias antes da concepção^{64,155,162}.

A gravidez pode melhorar, piorar ou não ter impacto sobre a frequência e gravidade dos episódios de AEH, o que torna difícil prever a evolução das pacientes¹⁶³⁻¹⁶⁵. Um estudo, que avaliou o prognóstico do AEH com deficiência de C1-INH durante a gravidez, observou um aumento da frequência e gravidade das crises em mulheres grávidas que referiam início precoce dos sintomas de AEH ou que relatavam o trauma como um importante fator desencadeante^{165,166}. A frequência de crises durante gravidez anterior não tem valor preditivo para a evolução do AEH durante gestações posteriores. Por outro lado, pacientes sintomáticas têm uma chance maior de trabalho de parto prematuro ou aborto devido à atividade da bradicinina, que leva à contração do músculo liso do útero⁶⁴. Apesar dos resultados divergentes, a tendência é o agravamento dos sintomas durante o primeiro trimestre da gravidez, quando as mulheres que estavam utilizando profilaxia de longo prazo têm que interromper ou modificar a profilaxia e quando os níveis de estrogênio no sangue são mais elevados. O segundo trimestre foi descrito como o período mais calmo devido aos níveis permanentemente altos de hormônios. No terceiro trimestre, o aumento dos níveis de progestágenos associado com a produção de estrógenos placentários e de prolactogênio podem aumentar a atividade da doença⁶⁴.

Nos casos graves de AEH, quando a profilaxia de longo prazo é necessária, o concentrado de pdC1-INH está indicado^{6,80,96,167}. A dosagem administrada é determinada de acordo com a gravidade da doença e varia de 500 U, uma vez por semana, a 2.000 U, duas vezes por semana^{168,169}. A meia-vida curta (72

horas) e o custo alto do produto ainda dificultam sua utilização rotineira em alguns países. Existem poucos estudos sobre a eficácia do concentrado de pdC1-INH em pacientes com AEH com C1-INH normal e os resultados são variáveis^{128,170}. O uso de ácido tranexâmico durante a gravidez pode ser indicado quando o concentrado de pdC1-INH não estiver disponível. A dosagem é semelhante à dose prescrita para pacientes que não estão grávidas. Alguns autores recomendam o uso com cautela devido ao efeito pró-trombótico, especialmente em pacientes com história pessoal e/ou familiar de tromboembolismo⁹¹.

A profilaxia de curto prazo em qualquer procedimento realizado durante a gravidez deverá ser considerada. O tratamento de escolha também é a administração de concentrado de pdC1-INH, 1 a 6 horas antes do procedimento⁶⁴. Se o concentrado não estiver disponível, plasma fresco congelado e/ou o ácido tranexâmico podem ser administrados. Para evitar uma possível crise durante o parto, alguns autores têm recomendado a administração de concentrado de pdC1-INH (500 ou 1.000 U), uma hora antes do procedimento^{163,165}. No entanto, um consenso internacional recomendou abordagem de observação durante o parto, assim como a disponibilidade de, pelo menos, uma dose de concentrado de pdC1-INH na sala de parto. A administração profilática de concentrado de pdC1-INH é formalmente indicada para partos difíceis exigindo fórceps, em pacientes sem controle da doença e em caso de cesariana⁶⁴.

Durante a gravidez, as crises se manifestam predominantemente no abdômen, o que dificulta o diagnóstico diferencial com outras complicações associadas à gravidez⁶⁴. A ultrassonografia abdominal é útil no diagnóstico diferencial nessa situação. O tratamento de crises durante a gravidez inclui a prescrição de medicamentos sintomáticos (analgésicos), hidratação e uso de concentrado de pdC1-INH ou plasma fresco congelado, quando o primeiro não estiver disponível⁶⁴.

Crises durante o parto geralmente ocorrem imediatamente após ou no prazo de 48 horas posteriores ao mesmo, e podem ter consequências graves^{64,171}. No período pós-parto, algumas mulheres podem experimentar angioedema da vulva e dos locais de infusão, bem como obstrução uretral e crises abdominais, sendo, portanto, recomendada a observação da paciente durante 72 horas após o parto^{6,64}. Estudos mostram que, independentemente do tipo de parto, as crises são raras, mesmo sem profilaxia^{164,165}. O hospital onde o parto será realizado deve ter medicação

de prevenção e pessoal capacitado para assistência de pacientes com AEH.

A maioria das mulheres experimenta aumento da frequência e da gravidade das crises de AEH durante a lactação, interferindo com a amamentação¹⁷². Concentrações mais elevadas de prolactina parecem ser responsáveis pelo aumento temporário das crises após o parto¹⁶⁵. Andrógenos e antifibrinolíticos são excretados no leite humano e, por isso, devem ser evitados durante a amamentação.

O tratamento de escolha das crises durante a gravidez, parto, pós-parto e amamentação é o concentrado de pdC1-INH. Vários estudos têm comprovado a sua eficácia e segurança^{64,163,165}. Quando o concentrado de pdC1-INH não estiver disponível para tratamento das crises, o plasma fresco congelado pode ser administrado⁶⁴. Para ambos, a dosagem, os riscos e as precauções são os mesmos que para as mulheres não grávidas. Não há estudos controlados de tratamento de episódios de AEH durante esses períodos com Icatibanto, Ecallantide e C1-INH recombinante.

Em resumo, a utilização dos medicamentos disponíveis para o tratamento do AEH com ou sem deficiência de C1-INH é limitada durante a gravidez, o parto ou pós-parto (Tabela 6). O concentrado de pdC1-INH é o único medicamento recomendado por todos os estudos publicados. Em nosso país, o concentrado de pdC1-INH atualmente é aprovado pela ANVISA, embora ainda não esteja incluído na lista de medicamentos de alto custo fornecidos pelo governo.

Qual é o impacto do angioedema hereditário sobre a qualidade de vida?

Ao longo das últimas três décadas, estudos têm cada vez mais avaliado o impacto de várias doenças sobre a qualidade de vida dos pacientes (QV), mas só recentemente foi estudado o impacto do AEH sobre a QV dos pacientes⁸. As publicações ainda são escassas e, somente há pouco, foi padronizado um questionário internacional específico a partir de um projeto multicêntrico espanhol¹⁷³.

Um estudo brasileiro com 35 pacientes com idade superior a 15 anos, utilizando o *Short Form-36* (SF-36), observou que 90,4% tiveram pontuação abaixo de 70, sendo a vitalidade e os aspectos sociais as áreas mais afetadas⁸⁴. Em uma coorte sueca, foi observada redução significativa na pontuação EuroQol 5D (EQ5D) durante a crise de AEH. Absenteísmo do trabalho/escola foi detectado em 44,6% dos pacientes, sendo mais frequente em pacientes com doença grave (81%)¹⁷⁴.

O AEH reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes, a qual pode ser recuperada com o tratamento adequado^{108,112}. Um estudo, utilizando os questionários *Dermatology Life Quality Index* (DLQI, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia) e SF-36, mostrou que a administração intravenosa caseira do concentrado de pdC1-INH melhorou a qualidade de vida de pacientes com doença grave ou debilitante¹⁷⁵. O desenvolvimento de novas ferramentas de avaliação da QV ajudará os profissionais de saúde a quantificar o nível de redução causado pelo AEH e o impacto de intervenções terapêuticas.

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.

Considerações finais

A educação dos profissionais da área da saúde, dos pacientes e de seus familiares é fundamental para o sucesso da abordagem do AEH, a qual tem melhorado nos últimos anos no Brasil. O reconhecimento de pacientes com a doença tem sido maior e mais precoce, e novas opções terapêuticas estão disponíveis agora¹. Por outro lado, o acesso à medicação ainda é restrito¹⁷⁶.

Em relação ao diagnóstico do AEH, Bork et al. identificaram subtipos de AEH com C1-INH normal, um deles associado às mutações do fator XII da coagulação^{46,52}. Há outras condições que causam o angioedema sem urticária que tem causas genéticas e ambientais desconhecidas, e são difíceis de serem diagnosticadas e tratadas²².

A profilaxia de longo prazo com pdC1-INH foi estabelecida para os doentes com doença grave ou com condições especiais¹⁷⁷. Estudos estão avaliando o uso subcutâneo destes produtos, o que promete ser um avanço no tratamento dos pacientes¹¹³. Outros produtos estão sendo investigados para a profilaxia de longo prazo, incluindo um bloqueador de bradicinina e um inibidor da calicreína, ambos de uso oral, e um anticorpo monoclonal que inibe a calicreína do plasma de uso subcutâneo (DX-2930)^{148,178-181}. Como as terapias preventivas nem sempre são eficazes e não têm indicação universal, os pacientes devem dispor de medicamentos para tratamento das crises de AEH. A autoadministração domiciliar de Icatibanto e de pdC1-INH foi aprovada pela Agência Reguladora Brasileira, a ANVISA, estando de acordo com a experiência internacional.

Especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) desenvolveram essas diretrizes para o diagnóstico e terapia do AEH, com o objetivo de ajudar os profissionais da área da saúde na identificação e abordagem desta doença. O AEH atualmente é menos negligenciado, mas precisamos continuar progredindo. Uma versão em inglês destas diretrizes será publicada simultaneamente na revista *Clinics*.

Referências

1. Giavina-Bianchi P, França AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics* (São Paulo). 2011;66:1627-36.

2. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* (Baltimore). 1992;71:206-15.
3. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci*. 1982;284:2-9.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
5. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. *Am J Med*. 2006;119:267-74.
6. Craig T. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal*. 2012;5:182-99.
7. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics* (São Paulo). 2013;68:81-3.
8. Prior N, Remor E, Perez-Fernandez E, Caminoa M, Gomez-Traseira C, Gaya F, et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:464-73.e4.
9. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:407-14.
10. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120:e713-22.
11. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:211-4.
12. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-131.
13. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:22.
14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.
15. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356:213-7.
16. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci*. 1982;284:2-9.
17. Bork K, Hardt J, Schicketanz K-H, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163:1229-35.
18. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:15.
19. Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med*. 1988;17:1082-6.
20. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karadi I, Fekete B, Fust G, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1225-30.
21. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:619-27.

22. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1142-3.
23. Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatshr Prakt Dermatol*. 1982;1:3.
24. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Jares EJ, Kalil J. Angioedema associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:323-32.
25. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs are Major Causes of Drug-Induced Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:414-20.
26. Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci*. 1888;95:6.
27. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1597-601.
28. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:177-80.
29. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-32.
30. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy*. 1962;33:330-41.
31. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C¹-esterase. *Am J Med*. 1963;35:37-44.
32. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*. 1965;148:957-8.
33. Dunkelberger JR, Song W-C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research*. 2010;20:34-50.
34. Ratnoff OD, Pensky J, Ogston D, Naff GB. The inhibition of plasmin, plasma kallikrein, plasma permeability factor, and the C¹r subcomponent of the first component of complement by serum C¹ esterase inhibitor. *J Exp Med*. 1969;129:315-31.
35. Bork K, Witzke G, Artmann K, Benes P, Bockers M, Kreuz W. Interaction between C1-INAH, coagulation, fibrinolysis and kinin system in hereditary angioneurotic edema (HANE) and urticaria. *Arch Dermatol Res*. 1984;276:375-80.
36. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:413-8.
37. Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol*. 1949;156:261-73.
38. Elliott DF, Horton EW, Lewis GP. Actions of pure bradykinin. *J Physiol*. 1960;153:473-80.
39. Venema VJ, Marrero MB, Venema RC. Bradykinin-stimulated protein tyrosine phosphorylation promotes endothelial nitric oxide synthase translocation to the cytoskeleton. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;226:703-10.
40. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*. 1998;351:1693-7.
41. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*. 2002;347:621-2.
42. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1321-2.
43. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE III. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest*. 2002;109:1057-63.
44. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-41.
45. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-31.
46. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356:213-7.
47. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:1286-9.
48. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost*. 2016;14:28-39.
49. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Muller F, Van Driessche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*. 2006;79:1098-104.
50. Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schonig K, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest*. 2015;125:3132-46.
51. de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1414-9.
52. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*. 2015;70:1004-12.
53. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:457-70.
54. Citarella F, Misiti S, Felici A, Aiuti A, La Porta C, Fantoni A. The 5' sequence of human factor XII gene contains transcription regulatory elements typical of liver specific, estrogen-modulated genes. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1172:197-9.
55. Madeddu P, Emanuelli C, Song Q, Varoni MV, Demontis MP, Anania V, et al. Regulation of bradykinin B2-receptor expression by oestrogen. *Br J Pharmacol*. 1997;121:1763-9.
56. Chen LM, Chung P, Chao S, Chao L, Chao J. Differential regulation of kininogen gene expression by estrogen and progesterone in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1131:145-51.
57. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:541-6.
58. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol*. 2001;98:157-63.
59. Matesic D, Fernandez Perez ER, Vlahakis NE, Hagan JB. Acute pancreatitis due to hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:611-4.
60. Li HH, Busse P, Lumry WR, Frazer-Abel A, Levy H, Steele T, et al. Comparison of chromogenic and ELISA functional C1 inhibitor tests in diagnosing hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:200-5.
61. Wagenaar-Bos IGA, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*. 2008;338:14-20.
62. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Fust G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:941-7.
63. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:958-72.

64. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:308-20.
65. Kiss N, Barabas E, Varnai K, Halasz A, Varga LA, Prohaszka Z, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol.* 2013;149:142-5.
66. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol.* 2011;141:31-5.
67. Farkas H, Veszeli N, Kajdacs E, Cervenak L, Varga L. "Nuts and Bolts" of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:140-51.
68. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69:868-87.
69. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008;51:1624-30.
70. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.* 2005;165:1637-42.
71. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens.* 2011;29:2273-7.
72. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;110:383-91.
73. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, et al. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood.* 1976;48:567-80.
74. Mandle R, Baron C, Roux E, Sundel R, Gelfand J, Aulak K, et al. Acquired C1 inhibitor deficiency as a result of an autoantibody to the reactive center region of C1 inhibitor. *J Immunol.* 1994;152:4680-5.
75. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:669-90.
76. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1491-3.
77. Zuraw BL, Curd JG. Demonstration of modified inactive first component of complement (C1) inhibitor in the plasmas of C1 inhibitor-deficient patients. *J Clin Invest.* 1986;78:567-75.
78. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:206-15.
79. Bork K, Hardt J, Schicketanz K-H, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163:1229-35.
80. Costantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M. Long-term prophylaxis in hereditary angio-oedema: a systematic review. *BMJ Open.* 2012;2(4).
81. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:677-82.
82. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:81-8.
83. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S13-8.
84. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics.* 2013;68:81-3.
85. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:47-53.
86. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy.* 2015;70:1319-28.
87. Nilsson IM, Andersson L, Bjorkman SE. Epsilon-aminocaproic acid (E-ACA) as a therapeutic agent based on 5 year's clinical experience. *Acta Med Scand Suppl.* 1966;448:1-46.
88. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med.* 1972;286:808-12.
89. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:112-7.
90. Tengborn L, Blomback M, Berntorp E. Tranexamic acid - an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res.* 2015;135:231-42.
91. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379-94.
92. Levy JH, Freiberg DJ, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg.* 2010;110:1271-80.
93. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192:293-8.
94. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287:452-4.
95. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:495-503.
96. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67:147-57.
97. D'Ottaviano FL, Tanno LK, Kalil J, Motta AA, Giavina-Bianchi P. Clinical Features and Outcome of 52 Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB233-3.
98. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:194-6.
99. Szeplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:864-9.
100. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ESG, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JCM, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *CLITHE.* 2008;30:2314-23.

101. Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril.* 1990;54:64-72.
102. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet.* 1999;353:1066-7.
103. Monnier N, Ponard D, Duponchel C, Csopaki F, Bouillet L, Tosi M, et al. Characterisation of a new C1 inhibitor mutant in a patient with hepatocellular carcinoma. *Mol Immunol.* 2006;43:2161-8.
104. Berkel AEM, Bouman DE, Schaafsma MR, Verhoef C, Klaase JM. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema. *Neth J Med.* 2014;72:380-2.
105. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:419-26.
106. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334:1630-4.
107. Tallroth GA. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with a pasteurized C1 inhibitor concentrate. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:356-9.
108. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009;49:1987-95.
109. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513-22.
110. Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S23-9.
111. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacotherapy.* 2012;32:902-9.
112. Dagen C, Craig TJ. Treatment of Hereditary Angioedema: items that need to be addressed in practice parameter. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:11.
113. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy.* 2015;70:1319-28.
114. Reshef A, Moldovan D, Obtulowicz K, Leibovich I, Mihaly E, Visscher S, et al. Recombinant human C1 inhibitor for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a pilot study. *Allergy.* 2013;68:118-24.
115. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2016;185:332-7.
116. Bernstein JA. Managing hereditary angioedema patients undergoing otolaryngeal procedures. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:522-7.
117. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history. *Allergy.* 2013;68:1034-9.
118. Jurado-Palomo J, Munoz-Caro JM, Lopez-Serrano MC, Prior N, Cabanas R, Pedrosa M, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:1-6.
119. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:58-64.
120. Bork K. An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2014;14:354-62.
121. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrási G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy.* 2012;67:1586-93.
122. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1996;41:541-4.
123. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ESG, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JCM, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *CLITHE.* 2008;30:2314-23.
124. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:213-7.
125. Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:145-50.
126. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:383-8.
127. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161:2417-29.
128. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:458-67.
129. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:153-61.
130. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:692-7.
131. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy.* 2011;66:1604-11.
132. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:801-8.
133. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy.* 2014;6:533-51.
134. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion.* 2005;45:1774-84.
135. Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy.* 2008;63:751-7.
136. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001;161:714-8.
137. Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review (CME). *Transfusion.* 2014;54:2989-96-quiz2988.
138. Farkas H, Varga L. Human Plasma-Derived, Nanofiltered, C1-Inhibitor Concentrate (Cinryze(R)), a Novel Therapeutic Alternative for the Management of Hereditary Angioedema Resulting from C1-Inhibitor Deficiency. *Biol Ther.* 2012;2:2.
139. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:821-827.e14.

140. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:163-9 e1.
141. Hemperly SE, Agarwal NS, Xu Y-Y, Zhi Y-X, Craig TJ. Recent advances in the management of hereditary angioedema. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113:546-55.
142. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:532-41.
143. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:529-37.
144. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS ONE.* 2013;8:e53773.
145. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy.* 2014;69:305-14.
146. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T, et al. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168:44-55.
147. Bernstein JA, Qazi M. Ecallantide: its pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:29-39.
148. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:523-31.
149. Sheffer AL, Campion M, Levy RJ, Li HH, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:153-4.
150. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:420-7.
151. Donaldson VH, Rosen FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics.* 1966;37:1017-27.
152. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:18.
153. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Drouet C. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2011;66:76-84.
154. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:498-503.
155. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72:300-13.
156. Read N, Lim E, Tarzi MD, Hildick-Smith P, Burns S, Fidler KJ. Paediatric hereditary angioedema: a survey of UK service provision and patient experience. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:483-8.
157. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lopez-Lera A, Lopez-Trascasa M, Caballero T. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol.* 2016;36:16-8.
158. Grumach AS, Cecon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol.* 2014;79:276-81.
159. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35:184-7.
160. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:129-34.
161. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S145-56.
162. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:768-73.
163. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:131.e1-7.
164. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:484.e1-4.
165. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:44-9.
166. Bork K, Gul D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol.* 2006;154:542-5.
167. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:17.
168. Baker JW, Craig TJ, Riedl MA, Banerji A, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for hereditary angioedema attacks in pregnant women. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:162-9.
169. Chan W, Berlin N, Sussman GL. Management of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate during two successive pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;120:189-90.
170. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S145-56.
171. Bouillet L, Gompel A. Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:505-11.
172. Chinniah N, Katellaris CH. Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49:2-5.
173. Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, Lopez-Serrano C, Cabanas R, Contreras J, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:82.
174. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C-F, Lindfors A, Mallbris L, Bjorkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:185-90.
175. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol.* 2009;19:147-51.
176. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e338-44.
177. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:81-8.
178. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelties in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:212-21.

179. Riedl MA. The therapeutic landscape for hereditary angioedema: more change on the horizon? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:337-8.
180. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Graff J, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Longhurst H, et al. Prophylaxis of hereditary angioedema attacks: A randomized trial of oral plasma kallikrein inhibition with avoralstat. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:934-5.
181. Chung Y, Vince B, Larrobino R, Sexton D, Kenniston J, Faucette R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:460-2.

Conflitos de interesse: os autores Giavina-Bianchi P, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Ferriani MP, Garcia JFB, Mansour E, Toledo E, Valle SO e Grumach AS referem ter recebido apoio financeiro e/ou honorários da CSL Boehringer e Shire. Os autores Arruda LK, Ferraro MF, Maia LS, Motta AA, Moreno AS e Serpa FS referem ter recebido apoio financeiro e/ou honorários da Shire. Os autores Constantino-Silva RN, Fernandes FF, França AT, Fusaro G, Komninakis S, Pesquero JB, Portilho N, Rosário NA, Solé D e Veronez CL negam conflitos de interesse.