

Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário

Pedro Giavina-Bianchi¹, Alfeu T. França², Anete S. Grumach³,
Abílio A. Motta⁴, Fátima R. Fernandes⁵, Regis A. Campos⁶, Solange O. Valle⁷,
Nelson A. Rosário⁸, Dirceu Solé⁹, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

1. Definição

O que é o angioedema hereditário?

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença transmitida por herança autossômica dominante, caracterizada pela deficiência quantitativa e/ou funcional do inibidor de C1 (C1-INH), anteriormente designado como inibidor de C1 esterase, o que acarreta crises de edema, com acometimento de diversos órgãos.

2. Introdução

Por que devemos conhecer o angioedema hereditário?

A descrição clínica original do AEH foi feita por Quincke em 1882, e seu caráter hereditário foi estabelecido por Osler em 1888^{1,2}. Apenas em 1963, após 75 anos, a alteração bioquímica associada à doença foi identificada: a deficiência do C1-INH³.

Sir William Osler (1849-1919), médico canadense com reconhecida atividade nos Estados Unidos e radicado na Inglaterra, além de destacar-se por suas contribuições, como a participação na descrição do AEH, enfatizou que a Medicina é uma Ciência e uma Arte. A elaboração de uma diretriz embasada em evidências é exercer a medicina como ciência. Utilizar as diretrizes e os consensos como orientação, mas atender os pacientes com seus diversos fenótipos de maneira personalizada é uma arte.

É importante salientar que o AEH é uma doença desconhecida por muitos profissionais da área de saúde e, portanto, subdiagnosticada. Estima-se que sua prevalência seja aproximadamente de 1:50.000 (1:10.000 a 1:150.000), acometendo diferentes grupos étnicos e representando 2% de todos os casos de angioedema⁴⁻⁷.

Como em outras doenças autossômicas dominantes, os filhos de um paciente têm 50% de chance de portar o gene anômalo. A história familiar é característica e deve alertar para o possível diagnóstico de AEH, mas em 20-25% dos casos ela está ausente, podendo se observar mutações espontâneas novas⁸. Já foram identificadas aproximadamente 200 mutações associadas ao AEH. Embora o defeito genético não tenha predileção por sexo, o fenótipo é observado mais frequentemente nas mulheres, que apresentam, inclusive, pior evolução⁹.

O intervalo entre o início dos sintomas, o diagnóstico e o começo da terapêutica são fatores importantes na morbimortalidade¹⁰⁻¹³. Portanto, os médicos devem conhecer o quadro clínico, os exames laboratoriais que confirmam o diagnóstico e os tratamentos do AEH.

O AEH pode causar o óbito por edema de laringe e asfixia, com taxa de mortalidade estimada em 25-40% nos pacientes que não são identificados e corretamente tratados^{7,10-15}. Frequentemente, os pacientes são hospitalizados e admitidos em unidades de terapia intensiva, acarretando 15 a 30 mil consultas por ano em serviços de emergência nos Estados Unidos¹⁶.

1. Professor Livre-Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP. Médico Assistente Supervisor do Ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP.
2. Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da UFRJ. Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São Zacharias. Ex-Presidente da ASBAI.
3. Doutora pela FMUSP. Imunologista do Ambulatório de Infecções de Repetição da Faculdade de Medicina do ABC e do Centro de Controle de Doenças da Prefeitura do Município de São Paulo. Professora da Pós Graduação do Departamento de Dermatologia da FMUSP.
4. Médico Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP.
5. Mestre em Pediatria, Disciplina de Alergia e Imunologia, pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo. Chefe do Ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - FMO.
6. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Médico Pesquisador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia.
7. Mestre em Imunologia Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professora do Curso de Especialização em Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
8. Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal do Paraná. Ex-Presidente da ASBAI.
9. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Ex-Presidente da ASBAI.

Artigo submetido em 06.02.2011, aceito em 06.02.2011.

A morbidade do AEH está associada principalmente a duas manifestações clínicas: o edema de laringe e o edema de alças intestinais. A morbidade se eleva em decorrência do diagnóstico tardio da doença, determinando alteração na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares^{17,18}. Estudos realizados em duas famílias mostraram que nove em 10 pessoas que foram hospitalizadas com sintomas de AEH, tiveram alta com outros diagnósticos¹⁹.

Além do edema de glote que traz risco de vida, o acometimento gastrointestinal também é bastante incapacitante. Esses pacientes podem ser submetidos a intervenções cirúrgicas desnecessárias, pois o aparelho digestório pode ser o principal, ou único órgão envolvido, simulando quadro de abdome agudo cirúrgico^{20,21}. Estima-se que os pacientes com AEH apresentem algum grau de incapacidade durante 20 a 100 dias por ano¹⁷.

3. Fisiopatogenia

Qual é a causa do angioedema hereditário?

Os pacientes com AEH apresentam deficiência (quantitativa e/ou qualitativa) do C1-INH, uma enzima inibidora das proteases da classe das serpinas (*serine protease inhibitors*). O C1-INH inibe as esterases C1r e C1s do sistema do complemento, que se ligam e ativam C1q. Sem a inibição, a ativação do sistema do complemento encontra-se exacerbada²²⁻²³.

O C1-INH também atua na inibição das outras vias de ativação do sistema complemento e participa na regulação dos sistemas de contato, de coagulação e de fibrinólise. A deficiência do C1-INH acarreta aumento da produção de bradicinina.

Anteriormente, os episódios de angioedema eram creditados a fatores formados durante a ativação do complemento, como um fragmento de C2 ("C2 cinina") que está associado à vasodilatação e aumento de permeabilidade²⁴. Novas evidências demonstraram que a bradicinina é um dos principais mediadores do AEH²⁵⁻²⁷.

Verificou-se que os níveis de bradicinina se encontram mais elevados no sangue drenado de locais de angioedema do que nas dosagens da circulação sistêmica²⁵. Camundongos *knock out* com deficiência concomitante dos genes de C1-INH e do receptor de bradicinina 2 (BR-2) apresentam menor perme-

abilidade vascular, demonstrando que a via bradicinina/BR-2 é importante na formação do angioedema²⁶.

4. Classificação

Quais os tipos de angioedema hereditário?

Atualmente o AEH é dividido em três grupos (Tabela 1). A maioria dos pacientes (80-85%) apresenta o AEH do tipo I, com diminuição da síntese do C1-INH (defeito quantitativo)²⁸. Os baixos níveis séricos do C1-INH são responsáveis pelo desencadeamento das crises.

Entre os enfermos que apresentam o AEH do tipo II (15-20%), a produção do C1-INH ocorre em quantidades adequadas, mas parte desta proteína tem sua função alterada²⁹. Portanto, há um problema funcional, qualitativo da enzima.

Já o AEH do tipo III, uma entidade clínica mais rara, acomete principalmente as mulheres e se caracteriza por níveis e atividade normais do C1-INH³⁰. Este grupo engloba doenças com diferentes etiopatogenias, tendo sido identificados distúrbios do sistema de coagulação e associações com o sistema endócrino^{9,31,32}.

Entre os diagnósticos diferenciais do AEH, destaca-se o angioedema adquirido (AEA), que se manifesta de maneira semelhante à doença hereditária³³. O AEA está associado a doenças autoimunes e linfoproliferativas, onde há consumo do C1-INH, seja por sua ativação, seja pela produção de autoanticorpos anti-C1-INH³⁴.

5. Diagnóstico

Qual é a manifestação clínica característica do angioedema hereditário?

A história clínica contém os dados mais relevantes para o diagnóstico do AEH. Os pacientes com AEH apresentam crises de edema de pele e de submucosa, não pruriginoso, que acomete diversos órgãos¹¹⁻¹³. Os locais envolvidos mais frequentemente são: face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e sistema digestório. Entretanto, manifestações mais raras, como cefaleia intensa em decorrência de edema cerebral, retenção urinária, ou pancreatite aguda, também podem ocorrer^{12,35}.

Tabela 1 - Classificação do angioedema hereditário

Tipo	Defeito
Tipo I – Quantitativo	Diminuição da síntese do inibidor de C1
Tipo II – Funcional; Qualitativo	Diminuição da função do inibidor de C1
Tipo III – Sem deficiência de C1-INH	Níveis e função do inibidor de C1 normais A - Dependente de estrógeno ou associado ao estrógeno B - Mutação do Fator XII (fator de Hageman) C - Idiopático

A incidência e gravidade das manifestações clínicas apresentam-se com variação interindividual. Cinco por cento dos pacientes com AEH são assintomáticos e 25% desenvolvem sintomas esporadicamente^{6,11,12,36-38}. Estudo retrospectivo que analisou 131.110 crises em 221 pacientes com AEH, documentou que em menos de 1% delas houve edema de laringe, no entanto, acima de 50% dos pacientes já havia sofrido este sintoma¹².

Os ataques de AEH caracteristicamente duram entre 48 e 72 horas, se não tratados. Embora muitas crises ocorram espontaneamente, fatores desencadeantes foram identificados: pequenos traumas, estresse, infecções, menstruação, gravidez, ingestão de bebida alcoólica, mudanças de temperatura, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e uso de estrógeno (contraceptivos e reposição hormonal)^{6,11,12,36-39}.

Eritema serpiginoso pode ser observado como manifestação prodromática que antecede o angioedema em alguns pacientes e o quadro com urticária pruriginosa torna improvável o diagnóstico de AEH^{6,11,12,36-38}. Entretanto, alguns casos de AEH associado à urticária têm sido relatados⁴⁰.

A história de familiares com manifestações clínicas semelhantes às do paciente reforça o diagnóstico de AEH, apesar de esta estar ausente em cerca de um quarto dos casos⁸.

Em geral, as manifestações clínicas nas crianças desenvolvem-se antes dos seis anos de idade, mas poucos casos são descritos com início nos lactentes. Especificamente, em relação às crises laríngeas, estas são raras antes dos três anos de vida e tendem a ocorrer mais tardiamente do que as demais manifestações. Na adolescência ocorrem alterações substanciais na atividade da doença, particularmente nas meninas, que apresentam pior evolução, devido ao ciclo menstrual e ao uso de contraceptivos com estrógenos^{6,11,12,36-38}.

O angioedema Tipo III manifesta-se de forma semelhante aos outros tipos, mas com algumas peculiaridades. O início dos sintomas é, em média, mais tardio, o curso da doença tende a ser mais benigno, o acometimento de língua é frequente

e, ocasionalmente, observa-se a presença de púrpuras nos locais que apresentaram angioedema. Entretanto, a característica mais marcante do AEH tipo III é a história pessoal e familiar da associação da doença com o sexo feminino e o hormônio estrógeno.

No AEA, o início do quadro também é mais tardio, não há história familiar pregressa de angioedema e deve-se investigar a associação com doenças linfoproliferativas e autoimunes^{33,34}.

Como os testes laboratoriais podem confirmar o diagnóstico?

Indivíduos com suspeita clínica ou história familiar de AEH devem ser investigados (Tabela 2). O principal exame de triagem é a dosagem dos níveis séricos de C4^{6,36-38}.

Com a deficiência quantitativa ou qualitativa do C1-INH há ativação permanente do sistema do complemento, com consumo de C4, mesmo quando o paciente não está em crise de angioedema. Apenas em 2-5% dos casos, o nível de C4 se normaliza no período intercrise⁴¹.

Além do *turnover* do componente C3 ser maior do que o do C4, há outras proteínas que regulam o seu consumo em conjunto com o C1-INH e, geralmente, seus níveis são normais em pacientes com AEH. Portanto, a dosagem do componente C3 é desnecessária, com exceção das ocasiões onde há a suspeita de AEA, principalmente se este estiver associado a doenças autoimunes^{6,36-38}. No AEA ocorrem ativação e consumo dos fatores do complemento, e 75% dos pacientes apresentam redução dos níveis séricos de C1q⁴². Assim sendo, a dosagem de C1q pode auxiliar na diferenciação do AEH do AEA.

Após, ou concomitantemente, à dosagem sérica de C4, as determinações quantitativa e funcional do C1-INH devem ser realizadas. Todos os profissionais de saúde e familiares envolvidos no cuidado dos pacientes com AEH devem assegurar a disponibilidade destes exames. Enquanto a dosagem

Tabela 2 - Diagnóstico laboratorial dos angioedemas

Tipo do angioedema	Nível do C1-INH	Função do C1-INH	C4	C3	C1q
AEH I	Baixo	Baixo	Baixo	Normal	Normal
AEH II	Normal	Baixo	Baixo	Normal	Normal
AEH III	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
AEA	Baixo	Baixo	Baixo	Normal/Baixo	Baixo
IECA	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Idiopático	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

C1-INH = inibidor de C1, AEH = angioedema hereditário, AEA = angioedema adquirido, IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

quantitativa é um teste mais trivial, a determinação da atividade funcional (teste qualitativo) deve ser realizada por laboratório especializado de referência^{6,36-38}. É importante salientar que a determinação da atividade funcional só é necessária quando a determinação quantitativa de C1-INH estiver normal (Figura 1).

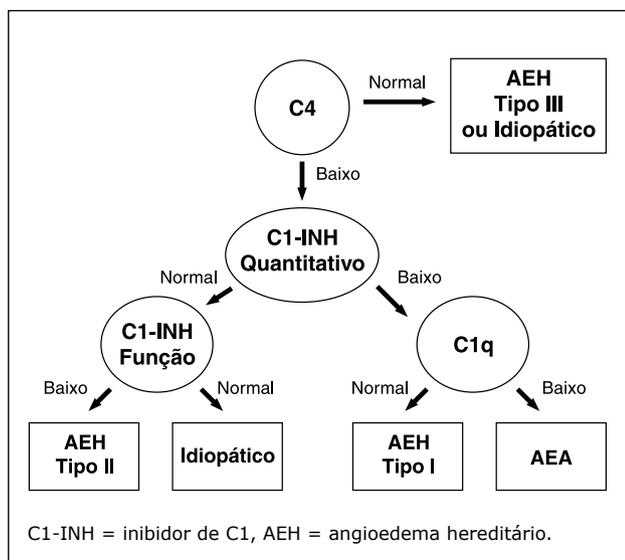


Figura 1 - Algoritmo para o diagnóstico dos angioedemas

Se as dosagens de C4 e do C1-INH (quantitativa e qualitativa) estiverem normais e a suspeita clínica permanecer, estes exames devem ser repetidos durante uma crise de angioedema^{6,36-38}. Exames novamente normais podem indicar o diagnóstico de AEH do tipo III³⁰.

Quais são os critérios diagnósticos do AEH?

Crítérios foram sugeridos para que o diagnóstico do AEH pudesse ser uniformizado e padronizado (Tabela 3)³⁶. Segundo estes critérios, a doença é confirmada quando o

paciente apresenta um critério clínico principal e um critério laboratorial.

É importante salientar que estes critérios não são absolutos e que a história clínica deve prevalecer, principalmente, em localidades onde os testes laboratoriais não estão disponíveis e na suspeita do AEH tipo III. Em casos selecionados, a realização de teste terapêutico pode auxiliar no diagnóstico de AEH e na abordagem do paciente.

6. Tratamento

Orientações

Orientar sobre o curso do AEH e os fatores desencadeantes das crises são as medidas iniciais mais importantes para que o paciente e sua família tenham melhor qualidade de vida e possam prevenir complicações graves. Deve ser fornecido documento por escrito com as informações sobre a doença e o procedimento a ser realizado em caso de crise (Plano de Ação). Além da abordagem terapêutica com medicamentos, outras áreas merecem atenção pela possibilidade de afetar a gravidade da doença.

Devido à significativa morbimortalidade associada ao AEH, a estratégia envolvendo o tratamento cuidadoso das crises e a sua prevenção é essencial para o adequado manejo dos pacientes (Tabela 4). A experiência em grandes centros mostra que de 25% a 40% dos pacientes podem desenvolver asfixia e evoluir para o óbito caso não recebam tratamento^{7,10-15}.

Prevenção da crise

A prevenção da crise deve ser realizada, com a identificação e eliminação, quando possível, dos fatores desencadeantes. O estresse e o trauma são claramente desencadeantes do edema no AEH, e os pacientes devem controlar estes fatores. Os esportes e "hobbies" com movimentos de impacto e risco de trauma devem ser evitados. A imunização está indicada para a prevenção das infecções que são um dos gatilhos das crises. A vacinação contra hepatite B deve ser indicada em decorrência de haver a possibilidade de utilização de derivados sanguíneos durante o tratamento das crises de AEH⁴³.

Tabela 3 - Critérios diagnósticos do AEH³⁶

I - Critérios clínicos principais
a) Angioedema autolimitado, não inflamatório, sem urticária, geralmente recorrente e com duração maior que 12 horas
b) Dor abdominal de remissão espontânea, sem causa orgânica determinada, geralmente recorrente e com duração maior que 6 horas
c) Edema laríngeo recorrente
II - Critérios clínicos secundários
a) História familiar de AEH
III - Critérios laboratoriais
a) Inibidor de C1 quantitativo < 50%, em duas amostras distintas
b) Inibidor de C1 funcional < 50%, em duas amostras distintas
c) Mutação do gene do inibidor de C1

Tabela 4 - Orientações gerais nas crises de angioedema hereditário

História prévia do quadro agudo no paciente e familiares
Oxigenação e oximetria de pulso
Hidratação
Espasmolíticos e analgesia quando necessários
Evitar uso de medicamentos inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA)
Aumento de dose dos medicamentos de uso crônico para controle do AEH
Medicamentos de controle da fase aguda: plasma fresco congelado, concentrado de inibidor de C1 ou inibidor de C1 recombinante, antagonista do receptor de bradicinina e inibidor de caliceína (se disponíveis)

Medicamentos que podem agravar ou prolongar a crise de AEH

As drogas que mais comumente agravam ou prolongam o quadro clínico do AEH ou AEA são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), os antagonistas dos receptores de angiotensina II, contraceptivos à base de estrógenos e alguns hipoglicemiantes orais.

Os inibidores da ECA aumentam a vida média da bradicinina e devem ser evitados⁴⁴. Com menor frequência, os antagonistas dos receptores de angiotensina II também podem agravar o quadro clínico do AEH⁴⁵.

Os contraceptivos à base de estrógenos não devem ser utilizados, optando-se por pílulas com progesterona^{16,46}.

O fosfato de sitagliptina, um hipoglicemiante oral indicado para o tratamento de diabetes do tipo II, faz parte da classe de agentes hipoglicemiantes orais denominada inibidoras da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Estes agentes podem agravar o quadro clínico do AEH⁴⁷.

Triagem genética familiar

Todos os parentes em primeiro grau do indivíduo acometido devem ser pesquisados quanto à presença da doença. Nos pacientes pediátricos com história familiar positiva, os exames devem ser realizados aos seis meses e repetidos com um ano de idade⁴⁸.

Os pacientes e familiares devem receber orientação sobre o padrão de herança da doença e aconselhamento genético⁴⁹.

6.1 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso pode ser dividido em três modalidades: profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento da crise.

As terapias sugeridas pela presente diretriz estão classificadas segundo a força de sua recomendação que depende da evidência científica que as embasam (Tabela 5).

Tabela 5 - Nível de evidência e grau de recomendação para terapias

Nível de evidência	
Nível	Significado
1	Um ou mais ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados, de tamanho adequado e com intervalo de confiança estreito. Metanálise de ECR controlados.
2	Estudo de coorte de boa qualidade. ECR de baixa qualidade (pequeno, seguimento < 80%).
3	Estudos caso-controle. Metanálise de estudos caso controle.
4	Série de casos. Estudos de coorte de baixa qualidade. Estudos de caso-controle de baixa qualidade.
5	Baseado na opinião de especialistas, ou em pesquisas experimentais, ou na fisiologia.

Grau/Força da recomendação	
Nível	Significado
A	Correspondente ao nível de evidência 1.
B	Correspondente a nível de evidência 2 ou 3. Extrapolado de estudos de nível de evidência 1 realizados com populações diferentes da atual.
C	Correspondente ao nível de evidência 4. Extrapolado de estudos de nível de evidência 2 ou 3 realizados com populações diferentes da atual.
D	Correspondente ao nível de evidência 5.

Adaptado de: Levels of evidence and grades of recommendation, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, May 2001. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.

6.1.1 Como fazer a profilaxia a longo prazo?

O objetivo da profilaxia a longo prazo no AEH é diminuir a frequência e gravidade das crises. Essas duas variáveis são extremamente mutáveis, de modo que os pacientes podem ser assintomáticos, ou apresentar crises duas vezes por semana com sintomas praticamente contínuos. Portanto, a primeira questão com relação à profilaxia a longo prazo, deve ser a avaliação da necessidade desse tipo de tratamento em cada paciente.

De modo geral, indivíduos com sintomas frequentes ou com história de crises de angioedema envolvendo as vias aéreas superiores devem receber o tratamento profilático. Os pacientes candidatos a usarem essa terapêutica são aqueles que apresentam mais de uma crise grave por mês, ou que se encontram acometidos por mais do que cinco dias por mês^{6,36-38}.

Embora o número e a gravidade das crises de angioedema sejam importantes nessa avaliação, o impacto dos episódios de angioedema na qualidade de vida do indivíduo

é um aspecto decisivo. Outra questão importante a ser considerada consiste na acessibilidade do paciente em conseguir assistência médica apropriada no caso de episódio de angioedema grave⁵⁰.

Existem duas modalidades de tratamento disponíveis para profilaxia a longo prazo no Brasil: andrógenos atenuados e agentes antifibrinolíticos.

A terapia mais eficaz e melhor tolerada para profilaxia a longo prazo no AEH são os andrógenos atenuados que aumentam os níveis do C1-INH e da fração C4 do complemento e reduzem as crises de angioedema⁵¹ (RECOMENDAÇÃO B). Os medicamentos utilizados são o danazol, estanozolol e oxandrolona, que são menos virilizantes que a metiltestosterona. A oxandrolona é especialmente recomendada para crianças⁵². O danazol consiste no andrógeno atenuado mais utilizado no Brasil e mais disponível (assegurado pelo programa de medicamentos de alto custo), além de existirem estudos bem controlados demonstrando sua eficácia clínica, com melhora de parâmetros laboratoriais^{51,53,54}.

Pode-se iniciar o tratamento com altas doses (danazol, 600 mg/dia) e redução subsequente, ou se iniciar com uma baixa dose (danazol, 50-200 mg) e aumento conforme a necessidade. Dessa forma existem dois protocolos estabelecidos⁶:

- a) Protocolo de Milão: indução com alta dose e redução posterior:
 - Danazol: 400 a 600 mg ao dia durante um mês;
 - redução de 1/3 da dose ou 100 mg a cada mês;
 - na dose de 200 mg/dia, reduzir 50 mg a cada dois meses;
 - na dose de 100 mg/dia, reduzir 50 mg a cada três meses;
 - dose mínima de 50 mg, diariamente, cinco dias por semana;
 - em caso de recidiva dos sintomas, re-induzir com a dose iniciada para a remissão e diminuir para uma dose de manutenção maior que a prévia.
- b) Protocolo de Budapest: indução com baixa dose e aumento posterior:
 - Danazol 2,5 mg/kg (máximo 200 mg), diariamente por um mês;
 - na ausência de resposta, aumentar para 300 mg ao dia, por 2-4 semanas;
 - na ausência de resposta, aumentar para 400 mg, diariamente, por 2-4 semanas;
 - se controle dos sintomas na dose de 200 mg, reduzir a dose para 100 mg, diariamente, por um mês;
 - se controle com 100 mg, reduzir para 50 mg, diariamente, ou 100 mg em dias alternados;
 - se sintomas prodrômicos de crise, dobrar a dose por vários dias.

A melhor estratégia depende da situação clínica do paciente; desse modo devemos julgar se o mais importante é controlar as crises de angioedema o mais rápido possível, ou

minimizar os potenciais efeitos adversos da medicação. Em ambos os protocolos, a dose final deve ser a menor capaz de conferir profilaxia adequada, geralmente de 50 a 200 mg/dia, ou em dias alternados.

Embora os andrógenos também aumentem os níveis do C1-INH e de C4, o benefício sintomático é geralmente alcançado em doses menores do que aquelas requeridas para mudar significativamente os níveis dos fatores do sistema do complemento. Portanto, é importante basear a dose do medicamento nos sintomas clínicos e não nos parâmetros laboratoriais. Deve ser enfatizado que os andrógenos não são eficazes em controlar as crises de AEH, pois levam aproximadamente 48 horas para o início de seus efeitos⁵⁵.

A maior parte dos pacientes tolera os andrógenos nas dosagens descritas previamente. Entretanto, uso sustentado em doses mais altas, geralmente, resulta em efeitos adversos significativos. Os efeitos adversos dos andrógenos são relacionados à dose, sendo os mais importantes, a hepatotoxicidade e a virilização⁵⁶.

Outras reações adversas incluem: aumento de peso, cefaleia, alterações menstruais, acne, alteração da libido, ansiedade, alterações do humor, hipertensão, miopatia, alterações no perfil lipídico e hematúria⁵⁷. Embora existam evidências da alteração do perfil lipídico, a associação do danazol com aterosclerose é controversa⁵⁷⁻⁵⁹. A hematúria induzida por esse medicamento é decorrente de cistite leve ou telangiectasia da bexiga⁶⁰. Esses efeitos adversos tendem a desaparecer com a suspensão da droga.

Indivíduos em uso de andrógenos devem checar os valores das enzimas hepáticas a cada seis meses. A constatação de lesão hepática deve resultar em diminuição da dose, ou suspensão da droga até a normalização dos exames alterados.

Como adenomas hepáticos e carcinoma hepatocelular foram previamente relatados como uma consequência do uso de andrógenos, a ultrasonografia hepática também deve ser realizada de rotina, a cada seis meses⁶¹⁻⁶². De modo geral, o desenvolvimento de tumores hepáticos associado ao danazol, encontra-se relacionado ao uso de doses mais elevadas (400-800 mg), maior tempo de uso da medicação, assim como ausência de monitorização dos pacientes quanto à presença de lesão hepática⁶³.

Embora muitos pacientes queixem-se de eventos adversos induzidos pelos andrógenos, a maioria dos pacientes com AEH pode obter, no mínimo, benefício moderado com os andrógenos com um perfil de risco aceitável.

O danazol é contraindicado na gestação, pois já foram documentados casos de virilização em recém-nascidos do sexo feminino. Entretanto, a suspensão da medicação até a oitava semana de gestação evitou essa alteração⁶⁴⁻⁶⁶. Outras contraindicações para uso do danazol são: amamentação, neoplasia de próstata e insuficiência renal, hepática, ou cardíaca.

As drogas antifibrinolíticas (ácido épsilon-aminocaproico e ácido tranexâmico) frequentemente, mas nem sempre, são efetivas em prevenir as crises de AEH⁶⁷⁻⁷¹ (RECOMENDAÇÃO B). Essas medicações antagonizam o sistema de fibrinólise,

pelo bloqueio da formação de plasmina, inibindo a atividade proteolítica dos ativadores de plasminogênio, portanto inibindo a dissolução dos coágulos. O mecanismo da eficácia destas drogas no AEH ainda não é conhecido e, diferentemente dos andrógenos atenuados, não induzem elevação dos níveis séricos do C1-INH e do fator C4.

A dose terapêutica do ácido épsilon-aminocaproico é 1 grama por via oral, 3 a 4 vezes ao dia, podendo chegar até 8 gramas ao dia⁵⁵. O ácido tranexâmico deve ser utilizado na dose de 20 a 50 mg/Kg/dia, dividida em duas a três vezes ao dia, sendo mais potente que o ácido aminocaproico e com menor incidência de eventos adversos⁷². Os efeitos colaterais dos antifibrinolíticos incluem náusea, diarreia, vertigem, hipotensão postural, fadiga, fraqueza muscular, câimbras e aumento das enzimas musculares⁵⁰. Outros efeitos adversos associados à inibição da plasmina possíveis de ocorrerem são o aumento da ocorrência de trombose e o aumento do crescimento de tumores. Existem riscos de teratogenicidade, limitando-se o uso desses agentes durante a gestação⁵⁰.

Da mesma forma que os andrógenos atenuados, o início dos efeitos terapêuticos dos antifibrinolíticos demora em torno de 48 horas e, portanto, ambos têm menor utilidade no alívio imediato dos sintomas.

Como os andrógenos anabólicos são mais efetivos para o controle do AEH, geralmente eles são o tratamento de escolha (RECOMENDAÇÃO C). As drogas antifibrinolíticas são reservadas para pacientes que não toleram os andrógenos anabólicos, ou quando estes estão contraindicados. Em casos graves, onde a dose máxima de andrógeno não é suficiente para o controle das crises, o uso de fibrinolíticos em associação também pode ser indicado.

O tratamento profilático a longo prazo do AEH é satisfatório para a maioria dos pacientes, mas requer uso diário dos medicamentos. Contudo, tanto os andrógenos quanto as drogas antifibrinolíticas não são úteis em alguns pacientes, seja devido às reações adversas, principalmente em mulheres, seja pela ausência de resposta. Além disso, não são tratamentos seguros na gestação.

Embora ainda não disponíveis no Brasil, os concentrados do C1-INH para o tratamento profilático a longo prazo têm sido utilizados⁷³⁻⁷⁵ (RECOMENDAÇÃO B). São infundidos por via intravenosa, em intervalos regulares, cerca de três vezes por semana, constituindo-se em alternativa terapêutica possível naqueles indivíduos nos quais as demais terapias não são úteis.

Independente do medicamento escolhido, sua efetividade depende da adesão do paciente que deve ser incentivada e avaliada.

6.1.2 Como fazer a profilaxia a curto prazo?

A profilaxia a curto prazo está indicada quando o paciente for submetido a cirurgias (entubação endotraqueal), procedimentos cirúrgicos (principalmente crânio-faciais), procedimentos diagnósticos invasivos (endoscopia) e manipulações dentárias (todo paciente deve ser informado do maior risco de crise durante procedimentos dentários).

Além da profilaxia, os pacientes devem permanecer em observação durante 36 horas e com fácil acesso à medicação de emergência⁵.

A intervenção terapêutica deve ser realizada antes dos eventos que podem precipitar as crises de AEH. Os andrógenos atenuados, antifibrinolíticos, o plasma fresco congelado e o concentrado do C1-INH foram usados com bons resultados (Tabela 6).

O plasma fresco congelado pode ser administrado (2 U EV) na noite anterior, ou no dia da cirurgia (RECOMENDAÇÃO D). O ácido épsilon-aminocaproico é eficaz quando administrado vários dias antes do evento desencadeante (RECOMENDAÇÃO C). Os andrógenos são utilizados de 3 a 5 dias antes do procedimento, em doses de 10 mg/kg/dia, com dose máxima de 600 mg/dia⁷⁶ (RECOMENDAÇÃO C). Os concentrados do C1-INH são seguros e eficazes para a profilaxia em adultos e crianças, aplicando-se de 500 U a 1000 U (as doses por quilo de peso estão determinadas na bula de cada produto) por via endovenosa (RECOMENDAÇÃO C). Alguns produtos também foram testados e são utilizados em gestantes.

Inicialmente, nos anos 70, o concentrado do C1-INH foi estabelecido como o tratamento de emergência do AEH. Com a introdução de processos de inativação viral, este produto também se tornou de primeira linha na profilaxia aguda da doença. Há dois concentrados do C1-INH nos Estados Unidos da América. Por questões regulatórias, o Cinryze® é indicado na profilaxia a curto prazo do AEH e não para o tratamento das crises, enquanto que o Berinert P® é indicado no tratamento das crises agudas.

6.1.3 Como fazer o tratamento da crise?

O tratamento da crise aguda depende da sua gravidade (Tabela 7). Para crises graves e aquelas envolvendo o trato respiratório, há necessidade urgente de tratamento, em decorrência da potencial morbimortalidade.

Episódios de edema periférico geralmente não requerem tratamento, mas o danazol dado precocemente pode diminuir a duração da crise e sintomas incômodos (RECOMENDAÇÃO D). Pacientes recebendo andrógenos atenuados como profilaxia devem dobrar a dose por alguns dias, assim que identifiquem uma crise em qualquer parte do corpo⁷⁶. A terapia com antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico oralmente a cada 3 a 4 horas, também foi sugerida para quadros leves (RECOMENDAÇÃO C).

Os ataques abdominais são extremamente dolorosos e podem ser acompanhados de vômitos e/ou diarreia. Quando os pacientes apresentam crises abdominais graves, o tratamento sintomático com administração de fluídos, antieméticos e analgésicos é indicado. Espasmolíticos e narcóticos podem ser necessários para o tratamento da dor intensa³⁷.

Disfonia e disfagia são indicativos de progressão para crise laríngea grave. Estas crises desenvolvem-se lentamente, em torno de 8 horas em média, com a disfagia e a mudança da voz geralmente precedendo a obstrução¹⁶. Há, entretanto, relatos de instalação rápida do edema de laringe e o médico deve estar atento na abordagem destes pacientes.

Tabela 6 - Medicamentos utilizados para a profilaxia no curto prazo e o tratamento das crises agudas de angioedema hereditário

Profilaxia de curto prazo	Nome comercial	Dose	Eventos adversos
Ácido tranexâmico	Transamin®/Hemoblock®	1 g a cada 4 hs por VO (ou 0,5 g EV a cada 4 hs) por 18 horas	Diarreia
Andrógenos atenuados em altas doses	Danazol/Oxandrolona	10 mg/kg/dia com dose máxima de 600 mg/dia por 3 a 5 dias antes do procedimento	Ganho de peso, mudança de voz, aumento da pilificação, irregularidade menstrual
Concentrado de C1-INH* e C1-INH recombinante*	Beriner® Cinryze®	500 –1000 U no dia anterior, ou no mesmo dia do procedimento	
Plasma fresco congelado	-	10 ml/kg	Hiperosmolaridade
Tratamento dos ataques agudos			
Concentrado de C1-INH* e C1-INH recombinante*	Beriner® Cinryze®	1000 U EV, ou 10-20 U/Kg	
Plasma fresco congelado		10 ml/kg	Hiperosmolaridade
Antagonista de receptor de bradicinina	Icatibanto (Firazyr®)	30 mg/dose e repetir segunda dose se a crise persistir	Hiperemia local
Inibidor de caliceína*	Ecalantide (Kalbitor®)	20 U/kg ou 30 mg/dose e repetir segunda dose se a crise persistir	Reações de hipersensibilidade

* Medicamentos ainda não registrados no Brasil.

Tabela 7 - Parâmetros para indicação de tratamento das crises agudas em pacientes com angioedema hereditário^{6,38}

	Edema cutâneo			
	Tronco e extremidades	Face, região cervical	Crise abdominal	Edema de laringe
Aguardar (resolução espontânea)	±	-	-	-
Ácido tranexâmico	+	+	+	+
Concentrado de C1-INH	±	+	+	+
UTI (intubação/traqueostomia)	-	-	-	+

+ = indicado, ± = considerar indicação, - = não indicado.

Casos mais graves necessitam de entubação imediata ou restabelecimento das vias aéreas. A terapia com oxigênio deve ser indicada e a oximetria de pulso monitorizada. Durante a laringoscopia e entubação, a necessidade de traqueostomia deve ser avaliada⁷⁷. A entubação profilática em casos de edema de laringe pode ser prudente, como uma medida precoce para manter as vias respiratórias permeáveis e evitar a traqueostomia⁷⁷ (RECOMENDAÇÃO D).

Nos casos de ataques agudos graves, o tratamento de escolha consiste na reposição do C1-INH, que pode ser feita por infusão endovenosa do concentrado do C1-INH (1000 U) (RECOMENDAÇÃO A), por plasma fresco (RECOMENDAÇÃO D) e, mais recentemente, pelo C1-INH recombinante (RECOMENDAÇÃO B).

O uso de plasma fresco está indicado em países sem disponibilidade do concentrado do C1-INH (RECOMENDAÇÃO D). Entretanto, tal tratamento pode piorar a crise de AEH, pois, na transfusão do plasma, o paciente recebe os demais componentes do sistema do complemento, além do C1-INH. Ainda, há certas preocupações com a segurança do plasma fresco (por exemplo, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, anafilaxia e transmissão viral) e a necessidade de volume relativamente grande pode ser problemática na emergência, ou em pacientes com sensibilidade a grandes volumes. Assim, quando o concentrado do C1-INH estiver disponível, ele deve substituir a transfusão de plasma^{37,78,79} (RECOMENDAÇÃO A).

Após a infusão do concentrado do C1-INH, os sintomas normalmente melhoram após 30-40 minutos. Caso seja necessário a dose administrada pode ser repetida.

O índice catabólico fracional (ICF) do C1-INH é de 2,5% do *pool* de plasma por hora. Entretanto, em pacientes com AEH, o tempo de meia vida do C1-INH é mais longo (acima de 48 horas) do que o previsto pelo ICF (28 horas). Isto provavelmente reflete o fato do C1-INH exógeno reduzir o consumo de C1-INH endógeno, impedindo a auto-ativação de C1^{50,79,80}.

Mais recentemente desenvolveu-se o C1-INH recombinante derivado do leite de coelhos transgênicos (Rhucina®)⁷⁵. No tratamento das crises, a Rhucina® mostrou resposta semelhante aos outros inibidores de C1-INH comerciais, porém com meia vida de apenas 3 horas^{75,81} (RECOMENDAÇÃO B). Ainda há necessidade de estudos adicionais.

Além da reposição do C1-INH, outra abordagem medicamentosa das crises é bloquear os efeitos da bradicinina. Estudos atuais confirmaram a eficácia de um antagonista do receptor da bradicinina do tipo II (BR-2) e de um inibidor da calicreína.

O antagonista do BR-2, o Icatibanto (Firazyr®), tem alta especificidade pelo receptor B2, ligando-se a este com a mesma afinidade que a bradicinina e, portanto, inibindo uma variedade de efeitos mediados pelo B2⁸². Trata-se de um medicamento de aplicação subcutânea e sua meia-vida plasmática é de 2-4 horas. O Icatibanto é degradado por peptidases e os produtos de sua degradação são excretados pelos rins.

Dois estudos (FAST1 e FAST2) verificaram a eficácia do Icatibanto em 90% das crises de AEH, com apenas uma dose do produto⁸³ (RECOMENDAÇÃO B). Uma perspectiva a ser analisada é a utilização domiciliar do Icatibanto no tratamento da crise de AEH.

O antagonista do BR-2 foi registrado no Brasil, com indicação no tratamento das crises de AEH. Embora a medicação possa ser estocada em temperatura ambiente, em nosso país, em decorrência das variações climáticas, determinou-se que esta deva ser mantida a 4 °C.

O Ecalantide é um inibidor de protease recombinante de alta potência que se liga e inibe a calicreína, assim diminuindo a geração de bradicinina. Devido à sua meia vida curta quando administrado por via subcutânea, este medicamento tem sido avaliado apenas para os ataques agudos. Em ensaios clínicos Fase III multicêntricos, observou-se redução significativa da gravidade dos ataques agudos em comparação com o placebo⁸⁴ (RECOMENDAÇÃO B). Os efeitos colaterais foram raros e incluíram dificuldade para respirar, edema de orofaringe e prolongamento dos tempos de protrombina e trombina. Também houve relatos isolados de reações anafiláticas após sua administração e, em decorrência destes eventos, o seu uso está restrito ao ambiente hospitalar⁸⁵.

Faltam estudos que comparem a eficácia do concentrado do C1-INH, do Icatibanto e do Ecalantide no tratamento da crise de AEH⁸⁶.

Com relação ao tratamento medicamentoso dos angioedemas por deficiência de C1-INH, é importante ressaltar que os anti-histamínicos, os glicocorticoides e a epinefrina têm pouco efeito, ao contrário do que ocorre nas anafilaxias e nos edemas associados à desgranulação de mastócitos/basófilos⁷⁷.

7. Situações especiais

Infância

Nos pacientes pediátricos, os agentes antifibrinolíticos são a primeira escolha para a profilaxia a longo prazo devido ao seu perfil de segurança (RECOMENDAÇÃO C). Os relatos associam melhor tolerância ao ácido tranexâmico do que ao ácido épsilon-aminocaproico. Quando estes agentes não são suficientes, pode ser necessário o uso de andrógenos atenuados. Utilizando-se as doses de manutenção mínimas para o controle, não foi observada repercussão no crescimento e apenas ocorreu uma menarca tardia com subsequente irregularidade menstrual pelo uso de danazol (200 mg/dia)⁸⁷.

Durante os dois primeiros anos de profilaxia recomendam-se testes laboratoriais a cada 3-4 meses e ultrassonografia abdominal a cada 6 meses. O curso clínico do AEH deve ser monitorado assim como os efeitos adversos do tratamento.

Gestação e parto

Durante a gestação e, se possível, mesmo antes da concepção, o ideal é que nenhuma droga profilática seja

utilizada. Os andrógenos atenuados estão contra-indicados e o ácido tranexâmico pode ser usado com cautela (RECOMENDAÇÃO C).

O tratamento das crises durante a gestação não se modifica. As crises durante o parto vaginal são raras, porém, quando ocorrem, são graves. A analgesia regional é recomendada para o parto cirúrgico, evitando-se a anestesia geral e a entubação orotraqueal (RECOMENDAÇÃO C).

Suspeita de abdome agudo cirúrgico

Algumas crises de AEH simulam quadros de abdome agudo e não são raras as laparotomias exploratórias brancas nestes pacientes^{20,21}. Por outro lado, depois de confirmado o diagnóstico do AEH, existe a preocupação que, havendo uma emergência abdominal cirúrgica verdadeira, a cirurgia não seja realizada no momento exato.

Referências

1. Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1882;1:129-31.
2. Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-67.
3. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44.
4. Freiburger T, Kolárová L, Mejstřík P, Vyskocilová M, Kuklínek P, Litzman J. Five novel mutations in the C1 inhibitor gene (C1INH) leading to a premature stop codon in patients with type I hereditary angioedema. *Hum Mutat* 2002;19:461.
5. 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.
6. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1Suppl 2): S30-40.
7. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.
8. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
9. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:17.
10. 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.
11. 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.
12. Tanno LK, Pinto LH, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Hereditary Angioedema: Clinical Characteristics and Outcome of 36 Patients. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1S):S275.
13. Grumach AS. Angioedema Hereditário, EPM, São Paulo, 2008.
14. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol* 2002;55:266-70.
15. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, 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.
16. Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988;17:1082-6.
17. 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.
18. 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.
19. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi H. Type 1 hereditary angioedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.
20. 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.
21. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karádi I, Fekete B, Füst G, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic edema. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1225-30.
22. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965;148: 957-8.
23. Ziccardi RJ. Spontaneous activation of the first component of human complement (C1) by an intramolecular autocatalytic mechanism. *J Immunol* 1982;128:2500-4.
24. Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:54-60.
25. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693-7.
26. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1057-63.
27. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002;347:621-2.
28. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:541-6.
29. 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.
30. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
31. Kichon S, Martin L, Hennies HC, Müller 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.
32. Serrano C, Guilarte M, Tella R, Dalmau G, Bartra J, Gaig P, et al. Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy* 2008;63:735-41.
33. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS, Fearon DT. Acquired deficiency of the inhibitor of the first component of complement: report of five additional cases with commentary on the syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:640-6.
34. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008;8:156-9.
35. Marín García D, Ceballos Torres A, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MÁ. Acute pancreatitis associated with hereditary angioedema. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:633-7.
36. 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: S51-131.

37. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
38. 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.
39. França AT, Valle SOR. Urticária e Angioedema. 2ª edição. Editora Revinter, RJ. 2006;p193.
40. Jorge AS, Dortas SD, Valle SO, França AT. Hereditary angioedema and chronic urticaria: is there a possible association? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:327-8.
41. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007;120:e713-22.
42. Cicardi M, Zanichelli A: Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
43. Centers for Disease Control (CDC). Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated hepatitis B virus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:317-22, 327-8.
44. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:725-37.
45. Schuster C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists: analysis of 98 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:362-9.
46. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.
47. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009;54:516-23.
48. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:18.
49. Kamboj S, Lillis RA, Wegmann M, Wild LG, Lopez FA, Kumar P. Hereditary angioedema: a rare but potentially lethal disease. *J La State Med Soc* 2002;154:121-4.
50. 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 (1Suppl 2):S13-8.
51. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med* 1976;295:1444-8.
52. Church JA. Oxandrolone treatment of childhood angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:377-8.
53. MacFarlane JT, Davies D. Management of hereditary angio-oedema with low-dose danazol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1275.
54. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980;93:809-12.
55. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653-68.
56. 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.
57. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi 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.
58. Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, et al. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis* 2008;198:184-91.
59. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, 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. *Clin Ther* 2008;12:2314-23.
60. Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990;54:64-72.
61. Bork K, Pitton M, Harten P, Kock P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet* 1999;353:1066-7.
62. 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.
63. 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 in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:419-26.
64. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to Danazol. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:212-5.
65. Schwartz R. Ambiguous genitalia in a term female infant due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child* 1982;136:474.
66. Castro-Magana M, Cheruvanky T, Collipp PJ, Ghavami-Maibodi Z, Angulo M, Stewart C. Transient adrenogenital syndrome due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child* 1981;135:1032-34.
67. 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.
68. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;287:452-4.
69. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972;192:293-8.
70. Champion RH, Lachmann PJ. Hereditary angio-oedema treated with E-aminocaproic acid. *Br J Dermatol* 1969;81:763-5.
71. Nilsson IM, Andersson L, Björkman 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.
72. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:38-40.
73. 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.
74. Tallroth GA. Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema with a Pasteurized C1 Inhibitor Concentrate. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154:356-59.
75. 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.
76. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary Angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100 (1Suppl 2):S19-22.
77. Jensen NF, Weiler JM. C1 esterase inhibitor deficiency, airway compromise, and anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:480-8.
78. Sheffer AL. Hereditary angioedema: optimal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:756-7.
79. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100 (1Suppl 2):S41-6.
80. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:941-7.
81. Lock RJ, Gompels MM. C1-inhibitor deficiencies (hereditary angioedema): where are we with therapies? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:264-9.

82. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
83. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:523-31.
84. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion MM, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.

85. Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1Suppl 2):S23-9.
86. Giavina-Bianchi P, Motta A, Kalil J. Therapeutic agents for hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2011;364:84-6.
87. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:153-61.