

Atualização para o tratamento do angioedema hereditário no Brasil

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):185-6.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230097>

Prezado editor,

Diante das recentes mudanças no cenário dos tratamentos para o angioedema hereditário (AEH) no Brasil, entendemos que é de extrema importância atualizar as informações da última Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário publicada em 2022¹.

O AEH é caracterizado por edema recorrente do subcutâneo e submucosa que afeta a face, extremidades, genitais e os tratos gastrointestinal e respiratório, inclusive podendo levar ao óbito ao acometer as vias aéreas superiores². O angioedema decorre de uma liberação descontrolada de bradicinina, que se liga ao seu receptor (BKR2) no endotélio vascular, resultando no extravasamento de plasma. O crescente conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos na patogênese do AEH vem possibilitando o desenvolvimento de novas terapias³.

O manejo medicamentoso do AEH é dividido em tratamento das crises, profilaxias de curto prazo (PCP) e de longo prazo (PLP). A PLP deve ter como objetivo o controle completo da doença e a normalização da qualidade de vida do paciente. Atualmente, vários medicamentos estão aprovados para PLP do AEH e as diretrizes nacional e internacional os classificam como terapias de primeira ou de segunda linha, de acordo com as evidências de eficácia e perfil de segurança. A diretriz brasileira e a internacional (WAO/EAACI), ambas atualizadas e publicadas em 2022, colocam o inibidor de C1 derivado de plasma (C1INHdp), tanto endovenoso quanto subcutâneo e o lanadelumabe como terapias de primeira linha para PLP. Além dessas opções, a diretriz internacional também inclui o berotralstate como uma das principais terapias para PLP, o que não ocorreu na diretriz brasileira, pois, na época de sua publicação este medicamento não havia sido aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)^{1,3}.

O berotralstate é uma pequena molécula sintética que inibe de forma altamente específica a calicreína plasmática, com perfil farmacocinético que permite seu uso em uma dose única diária, por via oral⁴. Foi licenciado em dezembro de 2020 pela FDA (*U.S Food and Drug Administration*),

em abril de 2021 pela EMA (*European Medicines Agency*), e em abril de 2024 foi aprovado no Brasil. É indicado seu uso na dose de 150 mg ao dia, em pacientes com AEH com deficiência do C1INH (AEH-C1INH), a partir dos 12 anos. O berotralstate demonstrou ação já no primeiro mês de tratamento; houve redução significativa na frequência mensal dos ataques de AEH quando comparado ao placebo, após um período de 6 meses (1,31 *versus* 2,65; $p < 0.001$). Os escores de qualidade de vida (AE-QoL) apesar de mostrarem melhora, não tiveram diferença estatística em relação ao placebo. No estudo de fase 3 do berotralstate os eventos gastrointestinais, incluindo dor abdominal, vômitos e diarreia, estiveram entre os efeitos adversos mais frequentemente notificados, no entanto, na sua maioria, os sintomas foram leves e transitórios. Durante a gestação e a amamentação o medicamento não é recomendado⁵.

Diferente das demais opções de tratamento disponíveis até o momento, o berotralstate é para uso oral, o que pode contribuir para superar os desafios relacionados aos medicamentos parenterais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AEH. Um fato relevante da PLP com o berotralstate é que existem relatos de eficiência na prevenção de crises para paciente com AEH e C1INH normal (AEH-nC1INH), como no caso do AEH por variantes no *F12* (AEH-FXII)⁴.

Apesar de disponíveis, o acesso aos medicamentos de primeira linha para a PLP no Brasil continua sendo um enorme desafio. A maioria dos pacientes com AEH são atendidos nos centros de referência ligados ao SUS, e menos de 25% dos brasileiros têm acesso à saúde suplementar, tornando este cenário ainda mais desafiador. Todos os medicamentos de primeira linha para PLP do AEH são de altíssimo custo, e no Sistema Único de Saúde (SUS) nenhuma destas opções está incorporada, restando apenas as terapias de segunda linha e com poucas expectativas de mudança em curto prazo. Recentemente, os pacientes com acesso à saúde suplementar obtiveram uma vitória com a incorporação do lanadelumabe ao rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), sendo sua cobertura obrigatória para pacientes com AEH-C1INH adultos e adolescentes (+12 anos), e a possibilidade da cobertura do C1INHdp, como um produto hemoderivado.

Em relação ao acesso ao tratamento das crises, dois grandes avanços ocorreram: a recomendação da CONITEC para incorporação do icatibanto e do C1INHdp endovenoso. Essa recomendação é reservada para o tratamento de crises de AEH-C1INH tipos I e II, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (ainda não publicado).

Apesar das recentes melhorias, ainda há grupos de pacientes carentes de opções de tratamento para AEH. Na PLP, mulheres gestantes e lactantes têm somente a opção de C1INHdp (classificado como categoria C pela FDA). Este pode ser também utilizado para PCP e tratamento de crises nessa população. O icatibanto não está aprovado para o tratamento de crises em gestantes e lactantes, apesar de ter mostrado um bom perfil de segurança⁶. Crianças menores de 12 anos de idade têm apenas o C1INHdp EV para PLP como terapia específica do AEH, exceto pelo C1INHdp SC que pode ser usado a partir dos 8 anos de idade. Para crises nessa faixa etária, pode-se utilizar o C1INHdp EV e o icatibanto. Gestantes, lactantes e crianças podem fazer uso de ácido tranexâmico, mas observa-se menor eficiência na profilaxia das crises e o potencial risco de trombose principalmente em gestantes. Ainda não há terapia aprovada para o manejo do AEH-nC1INH¹.

Conforme colocado na última Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário, diversos medicamentos foram desenvolvidos nas últimas décadas, e vários outros encontram-se em desenvolvimento e em testes clínicos¹. Os autores esperam que, com aumento das possibilidades de tratamento, haja também uma melhoria no acesso a esses recursos pelos pacientes.

Referências

1. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Auñ MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2022;6(2):170-96.
2. Minafra FG, Cunha LAO, Mariano RG de S, Goebel GA, de Lima LS, Pinto JA. Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1805-12.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Anotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77:1961-90.
4. Johnson F, Stenzl A, Hofauer B, Heppt H, Ebert E-V, Wollenberg B, et al. A Retrospective Analysis of Long-Term Prophylaxis with Berotralstat in Patients with Hereditary Angioedema and Acquired C1-Inhibitor Deficiency-Real-World Data. Clin Rev Allergy Immunol. 2023;65:354-64.
5. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:164-172.e9.

6. Šimac DV, Štimac T, Novak S. Is Icatibant Safe for the Treatment of Hereditary Angioedema During Pregnancy? Curr Allergy Asthma Rep. 2022;22:135-40.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Eli Mansour

Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas, Alergia e Imunologia,
Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.

Fernanda Marcelino

Hospital Regional da Asa Norte (HRAN),
Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.

Luisa Karla Arruda

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade
de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia.
Departamento de Clínica Médica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Régis de Albuquerque Campos

Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia,
Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Programa
de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

Herberto Jose Chong-Neto

Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia,
Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

Pedro Giavina-Bianchi

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,
Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Anete Sevciovic Grumach

Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC,
Disciplina de Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.

Faradiba Sarquis Serpa

Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória, Serviço de Referência em Asma,
Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.

Jane da Silva

Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago,
Universidade Federal de Santa Catarina,
Departamento de Clínica Médica - Florianópolis, SC, Brasil.

Eliana Toledo

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto,
Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento
de Pediatria e Cirurgia Pediátrica - São José do Rio Preto,
SP, Brasil.

Solange Oliveira Rodrigues Valle

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia -
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fernanda Gontijo Minafra

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Pediatria - Belo Horizonte, MG, Brasil.