

# Angioedema hereditário

## *Hereditary angioedema*

**Solange O. R. Valle<sup>1</sup>, Alfeu T. França<sup>2</sup>, Regis A. Campos<sup>3</sup>, Anete S. Grumach<sup>4</sup>**

### Resumo

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença resultante de distúrbios nos sistemas complemento, da coagulação e caliceína-bradicinina. A doença manifesta-se por edema subcutâneo, dor abdominal e edema de laringe com morte por asfixia. Trauma, estresse e ciclo menstrual podem desencadear as crises. O AEH tipo I é descrito em 85% dos casos com níveis antigênicos e funcionais do inibidor da C1 esterase (C1-INH) reduzidos. No tipo II, o defeito é funcional com níveis de C1-INH normais. No tipo III, não existe alteração do C1-INH e associa-se a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou mutações no gene do fator XII da coagulação. Os níveis de C4 encontram-se reduzidos no HAE tipo I e II. A dosagem de C1q é utilizada para diferenciar o AEH dos casos adquiridos. Na profilaxia em longo prazo recomenda-se o uso de antifibrinolíticos ou andrógenos atenuados caso mais de uma crise grave ocorra ao mês e quando o tratamento para os ataques não forem eficazes ou disponíveis. Na profilaxia em curto prazo deve-se usar concentrados do C1-INH, não disponível no Brasil, substituído pelo plasma com eficácia limitada. Nas crises de AEH, o único medicamento disponível em nosso meio é o icatibanto, antagonista do receptor de bradicinina, administrado por via subcutânea. O ecalantide é um inibidor da caliceína usado nas crises também não disponível no Brasil. O AEH é uma doença subdiagnosticada que pode ser controlada evitando-se o óbito por asfixia. Novos tratamentos estão sendo disponibilizados que podem resultar numa melhor qualidade de vida dos pacientes.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010; 33(3):80-87: Angioedema hereditário, inibidor de C1 esterase, C4, sistema complemento, asfixia, danazol, icatibanto, ácido tranexâmico.

### Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante relativamente rara, decorrente de mutações genéticas que determinam deficiência quantitativa ou qualitativa do inibidor de C1 esterase (C1-INH). O gene do C1-INH está localizado no cromossomo 11, na região q12-q13.1<sup>1</sup>. A baixa concentração do C1-INH resulta em ativação desordenada de vários sistemas, como: complemento, coagulação e das cininas com formação de substâncias vasoativas. A doença

### Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a disease caused by disturbs of complement, coagulation and kalikrein-bradykinin systems. The disease presents relapsing subcutaneous swelling, abdominal pain and laryngeal edema causing asphyxia. Trauma, stress and menses can precipitate the attacks. HAE Type I is described in 85% of the cases with reduced antigenic and functional levels of the C-1 esterase inhibitor (C1-INH). In Type II, the defect is functional and C1-INH levels are normal. In type III HAE, there is no impaired C1-INH but high doses of exogenous estrogens and/or mutations in Factor XII gene have been found. C4 levels are reduced in HAE Type I and II. Serum C1q is applied for differential diagnosis of acquired angioedema. Long term prophylaxis is recommended with antifibrinolytic agents or attenuated androgens whether there is more than one severe attack per month and the treatment for the attacks are nor efficacious or available. For short term prophylaxis, C1-INH concentrates should be used, however they are not available in Brazil and it is substituted by plasma with limited efficacy. During HAE attacks, the only drug available in Brazil is icatibant, a bradykinin antagonist receptor. Ecalantide is a kallikrein inhibitor to be used in attacks, not available in Brazil yet. Therefore, HAE is a misdiagnosed disease that may be controlled preventing the death due to asphyxia. New treatment options have been available that might result in a better quality of life within the patients.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010; 33(3):80-87: Hereditary angioedema, C1 inhibitor, C4, complement system, asphyxia, danazol, icatibant, tranexamic acid.

caracteriza-se por edema recorrente não pruriginoso, de instalação lenta, que acomete tipicamente a face, extremidades e genitália e dura de dois a cinco dias. Dor abdominal recorrente é relatada em 70% a 80% dos pacientes como consequência do edema da parede intestinal. No aparelho respiratório pode ocasionar complicações graves como edema de laringe e morte por asfixia. Mais raramente pode acometer outros órgãos como pâncreas, estômago e cérebro. Em de-

1. Mestre em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Professora do Curso de Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica da UFRJ e Médica da Gerência do Programa de Saúde da Criança da SMS-RJ.
2. Livre docente. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São Zacharias.
3. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos.
4. Doutorado e Docente da Pós-Graduação, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Ambulatório de Infecções de Repetição da Faculdade de Medicina do ABC e Médica do Centro de Controle de Doenças do Município de São Paulo.

Artigo submetido em 25.08.2010, aceito em 13.09.2010.

corrência do conhecimento restrito da doença e porque seus sintomas são semelhantes aos de outras enfermidades, o seu diagnóstico é frequentemente tardio ocasionando angústia aos pacientes e seus familiares<sup>2</sup>. O paciente não responde à terapia com anti-histamínicos, sugerindo que a histamina não esteja envolvida na sua indução.

A exata prevalência do AEH é desconhecida, sendo a estimativa mais próxima de 1:50.000, sendo descrita em diferentes grupos étnicos<sup>3,4</sup>. Representa em torno de 2% de todos os casos de angioedema e ocorrem, provavelmente, por mutação recente<sup>5</sup>. Não tem predileção por raça ou sexo<sup>6</sup>, entretanto, uma evolução mais grave tem sido observada no sexo feminino. A idade de início é variável, podendo surgir antes de um ano de idade com cólica, e, mais raramente, com edema subcutâneo. A doença tende a ser mais grave quando surge precocemente<sup>7</sup>.

**Classificação**

O AEH é atualmente classificado em três tipos distintos: I, II e III. No tipo I, o defeito é quantitativo, isto é, os níveis antigênicos e funcionais de C1-INH encontram-se reduzidos e abrange 85% dos casos. No tipo II o defeito é funcional, e os níveis antigênicos são normais ou aumentados, porém sua atividade é reduzida em razão da presença de uma proteína mutante disfuncional, e acomete aproximadamente 15% dos pacientes<sup>8</sup>. O tipo III apresenta nível e função de inibidor de C1 normais e nível de C4 normal, e parece estar associado a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou a mutações no gene do fator XII da coagulação<sup>9-12</sup>.

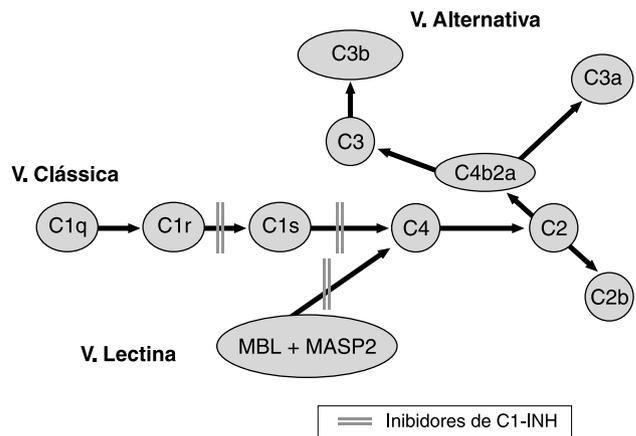
**Fisiopatologia**

Em condições fisiológicas, o C1-INH controla a ativação espontânea do C1, antes que este encontre os seus ativadores secundários, tais como complexos imunes circulantes, plasmina e agregados de imunoglobulinas. O C1-INH age em diferentes etapas da síntese de diversos mediadores inflamatórios, atuando não só no sistema do complemento, mas também no de contato e das cininas. A baixa concentração do C1-INH permite a ativação desordenada de todos esses sistemas<sup>13,14</sup>.

No sistema complemento, o C1-INH é o regulador primário da ativação da via clássica pela inativação do C1r e C1s, prevenindo a ativação inapropriada e excessiva desta via. Ele também regula a via de ativação da lectina por meio da inativação da lectina ligadora de manose associada à protease 2 (MASP2). Na via alternativa, atua inibindo a sua ativação, pois se liga de modo reversível com o C3b. Logo, teremos a inibição da ativação proteolítica do C4 e C2. A deficiência do C1-INH resulta em produção exagerada dos mediadores inflamatórios, levando à vasodilatação com aumento da permeabilidade e edema<sup>10</sup>. Além disso, o fragmento C2b tem ação semelhante às cininas, perpetuando o processo inflamatório (Figura 1).

O C1-INH é o maior regulador do sistema de contato através da inibição da calicreína e do fator XIIa da coagulação.

**Sistema do complemento**



**Figura 1** - Atividade do inibidor de C1 esterase (C1-INH) no sistema complemento

Adaptado de Joseph et al., Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100(Suppl 2):S7-12.

O fator XII é ativado quando em contato com a superfície subendotelial com carga elétrica negativa sob efeito de proteoglicanas e endotoxinas. Após ser auto ativado, converte a pré-calicreína em calicreína que, por sua vez, cataliza o cininogênio de alto peso molecular em bradicinina<sup>7</sup>. A bradicinina é um potente peptídeo vasodilatador que é regulado pelo fator XII e calicreína<sup>15</sup>. *In vitro* o fator XIIa ativa o C1 e cataliza plasminogênio em plasmina. Esta reação é bloqueada pelo C1-INH. A plasmina também ativa o C1 e transforma o cininogênio de alto peso molecular em cininas. A calicreína ativa o plasminogênio com formação de plasmina, o que evidencia a interação dos sistemas fibrinolítico, de contato e do complemento. O C1-INH bloqueia em diversos níveis todas as interações mencionadas (Figura 2).

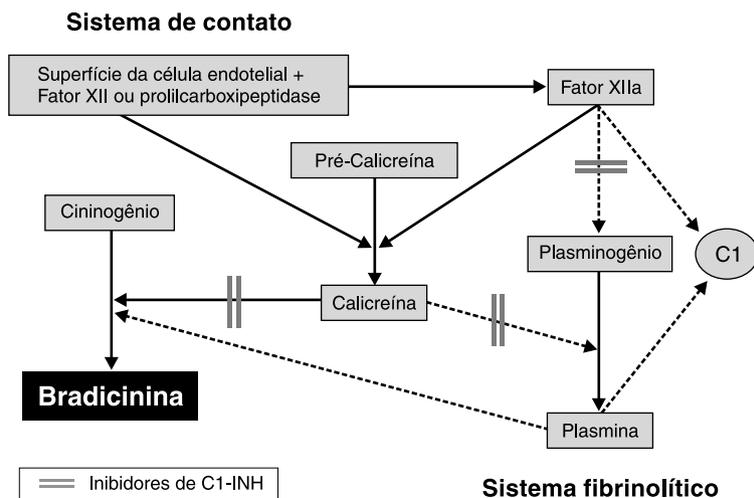
A bradicinina é o principal mediador do AEH, ligando-se aos receptores B2 das células endoteliais, ocasionando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma das vênulas pós-capilares, causando edema. Além disso, pode causar contração da musculatura lisa<sup>15,16</sup> (Figura 3).

No AEH com C1-INH normal, tipo III, o mediador responsável pela formação do edema ainda não foi identificado, mas as semelhanças clínicas com o AEH tipo I apontam para a bradicinina como seu principal mediador<sup>7</sup>.

Neste tipo, a hipótese é de mutação no gene do fator XII da coagulação. Sendo assim, é possível que estas mutações influenciem os mecanismos de ativação por contato e possam facilitar a ativação inapropriada do fator XII<sup>7</sup>. O papel do estrogênio na patogenia de AEH tipo III ainda está sendo esclarecido<sup>17-19</sup>.

**Quadro clínico**

Angioedema hereditário é caracterizado por crises de edema recorrentes sem urticária, sem prurido, acometendo a



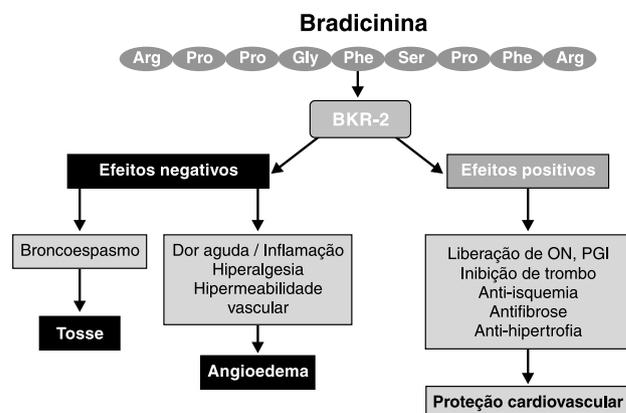
**Figura 2** - Atividade do inibidor de C1 esterase (C1-INH) no sistema de contato Adaptado de Joseph et al., Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100(Suppl 2):S7-12.

pele e mucosas das vias aéreas superiores, do trato digestivo ou trato genitourinário<sup>20</sup>. Na pele acomete principalmente as extremidades, podendo envolver também a face, tronco, pescoço e genitália<sup>7</sup>. Esse edema não é depressível e indolor, embora algumas vezes cause certo grau de desconforto devido à perda de flexibilidade dos tecidos afetados, principalmente se afetar regiões próximas a articulações. A maior parte dos sintomas cutâneos não resultam em risco de vida, entretanto o acometimento das vias aéreas pode resultar em asfixia, sendo causa importante de óbito nesses pacientes. Em torno de um terço dos indivíduos apresentam edema de laringe em algum momento do curso da doença<sup>7</sup>.

Geralmente as crises são mais intensas por aproximadamente um dia e meio, e após período igual, regridem, porém existem muitas exceções a essa regra<sup>21</sup>. Existem indivíduos nos quais as crises geralmente duram menos de 24 horas, assim como alguns nos quais as dores abdominais persistem por quatro ou cinco dias e os edemas cutâneos periféricos duram em média até nove dias. Os pacientes podem passar períodos extensos e variados sem crises de angioedema e então novamente tornar-se mais grave. Portanto, a variabilidade dessa doença é realmente notável.

Em torno de 50% dos casos, as manifestações clínicas iniciam na infância, geralmente entre cinco e onze anos, contudo podem começar em qualquer idade<sup>22</sup>. Existem descrições de pacientes que iniciaram os sintomas aos 90 anos de idade<sup>21</sup>. Provavelmente, esses pacientes tinham alterações bioquímicas por toda a vida e algum fator desencadeante despertou para conversão em crises de angioedema nessa idade. Um dos fatores que pode ativar um estado quiescente de doença consiste no uso de inibidores da enzima

de conversão da angiotensina<sup>23</sup>. A enzima de conversão da angiotensina é importante no catabolismo da bradicinina, e, presumivelmente, a inibição dessa enzima resulta em angioedema mediado por bradicinina. Em geral, no entanto, as crises iniciam na infância e são bastante leves. Como as crianças geralmente têm crises de dor abdominal devido a causas diversas, seja vírus ou parasitoses intestinais, esses sintomas não são considerados pela família ou pelo pediatra. Entretanto, na época da puberdade, as crises ficam mais graves e outros sintomas típicos de angioedema hereditário ficam mais aparentes.



**Figura 3** - Atividades da bradicinina Adaptado de Bas et al., Allergy 2007;62:842-56.

O envolvimento sintomático do trato gastrointestinal é um importante aspecto clínico do AEH, sendo mais debilitante que os edemas cutâneos, além de ser mais frequente que o acometimento da laringe. Ocorre dor abdominal intensa, em cólica, se acentuando com cada movimento peristáltico sugerindo um processo obstrutivo intestinal associado às crises. Em muitos casos, ocorrem vômitos, no início das crises abdominais. Outros sintomas podem ocorrer como diarreia ou mesmo comumente constipação<sup>24</sup>. Ao exame físico, podemos encontrar distensão abdominal com sinais sugestivos de abdome agudo cirúrgico, o que muitas vezes pode resultar em laparotomia exploradora desnecessária. Não ocorre necrose da parede intestinal, porém o edema pode ser suficientemente grave para causar obstrução intestinal. Ocasionalmente, crises repetidas de edema na parede intestinal podem comprometer a drenagem biliar adequada para a luz intestinal, e levar à doença da vesícula biliar ou mesmo crises comprometendo a drenagem pancreática, resultando em pancreatite<sup>21</sup>. De modo importante, em torno de 28% de casos relatados de crises gastrointestinais no AEH, esses sintomas precederam o aparecimento dos sintomas cutâneos<sup>24</sup>.

Os sintomas mais graves são aqueles que acometem as vias aéreas. Geralmente o angioedema acomete a boca e se estende para a laringe. O paciente pode apresentar mudança da voz ou rouquidão, evoluindo para dispneia e estridor. O edema de laringe representa apenas 0,9% das crises no AEH, contudo o risco de asfixia resulta em grave ameaça à vida<sup>7</sup>. A formação do edema na laringe é similar ao dos sítios cutâneos periféricos, mas como a região das cordas vocais é estreita, uma quantidade relativamente pequena de edema pode ser de grande perigo. Em crianças, esse risco é maior devido ao pequeno diâmetro das vias aéreas. Em torno de 80% das crises de edema das vias aéreas superiores ocorrem entre 11 e 45 anos de idade, contudo essa crise já foi descrita em criança de três anos de idade<sup>25</sup>. O tempo das crises é similar às crises cutâneas, porém esse período pode ser variável.

Algumas vezes existem sintomas prodromicos antes de uma crise de angioedema, sendo observada considerável variabilidade, assim como muitos desses sintomas persistem na crise<sup>26</sup>. Esses sintomas podem ser locais, tais como o aparecimento de sensações desagradáveis locais como parestesias na área onde a crise irá iniciar, ocorrendo em torno de uma hora ou mais antes dos sintomas de angioedema. Provavelmente, essas sensações locais representam a liberação de mediadores que irão induzir extravasamento venular capilar ou pós capilar, que resulta nas crises<sup>21</sup>. Entretanto, existem pacientes que não exibem pródromos e mesmo alguns que apresentam sintomas premonitórios até 24 horas antes do início das crises de angioedema. Um dos sintomas cutâneos que podem aparecer no início de uma crise é o eritema marginatum, que consiste em lesões eritematosas circulares na pele, não pruriginosas, planas, que algumas vezes passam despercebidas e acometem em torno de um terço dos pacientes. Outros pródromos relatados consistem em sensação de fadiga e mal estar, assim como alterações afetivas e de comportamento, tais como ansiedade e irritabilidade ou mesmo sintomas dispépticos antes dos sintomas gastrointestinais<sup>26</sup>.

Os fatores desencadeantes das crises de angioedema podem não ser determinados, porém traumas ou pressão constituem causa importante<sup>21</sup>. Uma segunda causa desencadeante das crises é o estresse emocional. Outros fatores incluem menstruação, gravidez, drogas (anticoncepcionais orais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina) ou infecções<sup>27</sup>.

Algumas vezes o angioedema hereditário é confundido com angioedema de origem alérgica. Alguns pacientes apresentam urticária, porém essa associação não é comum e, de modo geral, a incidência de alergias e urticária nessa população de pacientes é a mesma que na população geral<sup>28</sup>.

Mulheres com angioedema hereditário em geral não têm problemas durante a gravidez<sup>21</sup>. No primeiro trimestre a frequência de sintomas não muda, entretanto, no segundo trimestre a frequência de sintomas diminui, e o terceiro trimestre é o melhor período. Geralmente o trauma do parto não causa crises de angioedema, porém algumas vezes podem existir crises de três a sete dias após o parto. Pacientes ocasionais pioram durante a gravidez, representando um problema de manuseio com acentuação dos sintomas no último trimestre da gestação. Não se sabe o motivo, mas especula-se que áreas de placenta necrótica possam ativar uma reação inflamatória, mais catabolismo do C1 inibidor e um aumento nas crises.

## Diagnóstico

Diante de um paciente com sintomas de angioedema recorrente sem urticária, principalmente com história familiar positiva, deve-se proceder a investigação diagnóstica para angioedema hereditário. Embora o AEH possa aparecer em qualquer idade, os exames para avaliação do complemento antes de um ano de idade devem ser repetidos após essa idade devido à presença de falsos positivos e falso negativos nesse período de vida<sup>27</sup>. Outro aspecto de extrema importância consiste na repetição dos exames para confirmação do diagnóstico das diferentes formas de angioedema<sup>27</sup>.

O primeiro exame recomendado na investigação laboratorial consiste na dosagem do componente C4 do complemento que deve encontrar-se reduzido em pacientes com angioedema hereditário. Entretanto, esse exame encontra-se normal em torno de 2% dos casos entre as crises de angioedema<sup>4</sup>. Além disso, dosa-se o inibidor da C1 esterase quantitativo e também o funcional, quando disponível. Níveis normais de C4, particularmente durante uma crise de angioedema, torna pouco provável o diagnóstico de AEH<sup>27</sup>. Por outro lado, se os níveis de C4 e C1 inibidor encontram-se reduzidos, sem suspeita de angioedema adquirido, o diagnóstico é compatível com AEH tipo 1. Quando o paciente tem início dos sintomas acima dos 40 anos, além de ausência de história familiar, existe a suspeita de angioedema adquirido, e devem-se dosar os níveis de C1q no qual se encontram reduzidos em 75% desses casos, contudo são geralmente normais no AEH<sup>29</sup>.

Nas situações de quadro clínico sugestivo de AEH com valores baixos ou normais de C4 e os valores quantitativos de C1 inibidor normais, deve-se fazer a dosagem funcional do inibidor de C1<sup>4,22</sup>. O achado de baixa atividade funcional

nesses casos, associado com valores normais de C1q, indica a presença de AEH tipo II<sup>4,22</sup>. Caso os valores de C4 e a avaliação funcional do C1 inibidor sejam normais, o AEH tipos I e II são excluídos, entretanto o AEH tipo III e o angioedema mediado por medicamentos tornam-se suspeitas importantes. No caso do AEH tipo III, que ocorre principalmente em mulheres associado a uso de estrógenos, o diagnóstico é feito baseado nas características clínicas (envolvimento facial mais comum) e com o achado de mutações no gene associado ao fator XII da coagulação em alguns casos<sup>4,30-32</sup>. As medicações mais frequentemente associadas com angioedema são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina<sup>4,29</sup>. Em casos de níveis normais de C4 e da proteína C1 inibidor, com forte suspeita diagnóstica, sugere-se a repetição desses exames durante uma crise<sup>4</sup>.

Avaliação genética geralmente não é necessária para confirmar o diagnóstico de AEH tipo I e II, particularmente se existir história familiar<sup>4,22</sup>. Entretanto, estudo genético é útil em confirmar AEH por deficiência de C1-INH antes de um ano de idade e em sangue de cordão<sup>22</sup> além de contribuir para o diagnóstico de angioedema tipo III<sup>4,22,30-32</sup>.

## Tratamento

Até há pouco tempo, nenhuma terapia para as crises agudas de AEH estava disponível no Brasil, o tratamento profilático é limitado e estes fatos podem resultar em consequências médicas e emocionais significantes, além de refletir nos fatores econômicos. Hospitalizações frequentes e procedimentos cirúrgicos têm sido associados a esta condição, particularmente nos pacientes sem tratamento ou abordados inadequadamente. Nos casos com angioedema de laringe e risco de vida, a intubação e traqueostomia podem ser indicadas. Cirurgias e procedimentos desnecessários podem resultar da falta de diagnóstico ou de conhecimento desta doença<sup>6,8</sup>.

O tratamento do paciente com AEH inicia-se com o esclarecimento do paciente e/ou familiares que se trata de uma doença crônica cujo tratamento é complexo, necessitando de uma abordagem multidisciplinar. O paciente deve compreender sua doença e ter acesso a hospitais que conheçam a doença e tenham condições de atender a estes pacientes quando ocorrer ataques. Neste contexto, tornam-se importante o acesso a medicamentos para o alívio das crises, cartões de identificação que possam orientar o médico sobre as condutas em caso de crise, ou mesmo, meios para que o paciente tenha contato com informações para sua assistência nas 24 horas do dia. O apoio psicossocial também deve ser oferecido e, com este propósito, o grupo de pacientes pode atuar positivamente também.

Algumas orientações gerais devem ser dadas, tais como a aplicação da vacina contra hepatite B (ou combinada com a Hepatite A) devido à possibilidade dos pacientes receberem produtos sanguíneos.

Sabe-se que alguns medicamentos podem piorar ou desencadear as crises de angioedema. Portanto, recomenda-se evitar contraceptivos estrogênicos, terapia de reposição hormonal, e inibidores da ECA (enzima conversora de an-

giotensina). Os ativadores de plasminogênio constituem um risco teórico, mas o benefício de seu uso pode contrapor o risco<sup>3,22,30,33,34</sup>.

## Profilaxia em longo prazo

As indicações de profilaxia foram revistas, e recomenda-se o uso de antifibrinolíticos ou andrógenos se ocorrer mais de uma crise grave de HAE ao mês, e se o tratamento para os ataques não forem suficientemente eficazes ou disponíveis<sup>27</sup>. A infusão de inibidor de C1 esterase também é indicada para a prevenção das crises em países em que se encontram disponíveis. Deve-se ressaltar que o número de eventos ao ano não prevê a gravidade do evento seguinte, ou se a próxima crise acometerá as vias aéreas.

Os andrógenos 17-alfa-alquilados anabolizantes, tal como o danazol, é o agente mais comumente prescrito em nosso país, e a oxandrolona pode ser uma alternativa. Os andrógenos são mais eficazes comumente que os agentes antifibrinolíticos<sup>27,35</sup>. Sua contraindicação inclui a gestação, lactação, câncer, hepatite e na criança (até que conclua o crescimento)<sup>3,22,36</sup>. Os efeitos adversos incluem virilização, ganho de peso, acne, crescimento de pelos, alteração da libido, mudança da voz, redução das mamas, irregularidade menstrual, sintomas vasomotores, hipertensão, aterogênese, metabolismo lipídico alterado, enzimas hepáticas alteradas, colestase, necrose hepática, adenoma e carcinoma hepatocelulares, eritrocitose, cistite hemorrágica, e genitália ambígua em recém-nascidos tratados com andrógenos durante a gestação<sup>8,35,37</sup>. A indução com andrógeno pode ser iniciada com dose alta e reduzida até se atingir a menor dose efetiva. Caso haja exposição a fatores desencadeantes ou a sensação de pródromos, a dose pode ser duplicada. A menor dose de manutenção efetiva pode ser em dias alternados ou até duas vezes por semana<sup>3,4,37</sup>. O danazol tem sido usado como profilático no AEH tipo III, assim como a progesterona e o ácido tranexâmico<sup>30</sup>. A administração de andrógenos deve ser monitorada a cada seis meses com enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina), perfil lipídico, hemograma completo e exame de urina. Em adultos com dose de 200 mg ou menos de danazol sugere-se ultrassonografia abdominal anual. Em pacientes pré-pubertários ou com doses maiores de 200 mg ao dia, a ultrassonografia deve ser realizada a cada 6 meses, e a dosagem de alfa fetoproteína anual<sup>4</sup>.

Os agentes antifibrinolíticos são o ácido tranexâmico e ácido epsilon aminocaproico (AEAC), observando-se que o primeiro tem se mostrado mais eficaz. Estes medicamentos são menos efetivos que os andrógenos, mas podem ser úteis no Angioedema Adquirido<sup>8</sup>. O ácido tranexâmico é usado para a profilaxia de crianças<sup>1</sup>. A dispepsia é comum e pode ser evitada ingerindo o medicamento com a alimentação. Outros efeitos colaterais podem ocorrer: mialgia, fraqueza muscular, elevação sérica de CPK ou aldolase, rabdomiólise (principalmente com AEAC), hipotensão e fadiga<sup>4,38</sup>. A dose inicial de ácido tranexâmico é de 20 a 50 mg/kg/dia (dividida em 2 a 3 vezes ao dia), com a dose máxima de 4 a 6 g<sup>38</sup>. A dose pode ser reduzida até 0.5 g uma ou duas vezes ao dia, ou mesmo em dias alternados, ou duas vezes por semana<sup>3</sup>. A monitorização é feita com CPK a cada 6 meses, exame

de urina, função hepática e renal, checagem oftalmológica anual para acompanhar a pressão ocular (risco de glaucoma) (Tabela 1).

**Tratamento antes de procedimentos**

Reconhecem-se situações tais como o tratamento dentário, antes de cirurgias, ou situações que podem levar ao estresse. Em nosso país não há disponibilidade do inibidor de C1 esterase para ser administrado por via endovenosa. O plasma tem sido utilizado em substituição, entretanto sua eficácia é limitada, pois a enzima, assim como o substrato, é administrada simultaneamente<sup>39</sup>. O inibidor de receptor da bradicinina, icatibanto, medicamento recentemente lançado em nosso país, não é indicado como profilático das crises, entretanto, pode estar disponível para o atendimento da crise caso seja necessário.

**Tratamento das crises**

Como foi comentado, o único medicamento disponível em nosso meio para as crises de Angioedema é o Icatibanto. O antagonista BR-2, o icatibanto (“Fyrazir”) tem alta especificidade pelo receptor B2 e inibe uma variedade de efeitos mediados pela bradicinina. A meia-vida plasmática é de 2-4 horas. É degradado por peptidases e os produtos de

degradação são excretados pelos rins. Recentemente, Bork et al.<sup>40</sup> avaliaram a eficácia deste medicamento em ataques de edema subcutâneo e dor abdominal por AEH, observando melhora dos pacientes. Este estudo abriu perspectivas para avaliar o medicamento em estudo placebo controlado. Trata-se de um medicamento de aplicação subcutânea, foi aprovado para ser estocado sob refrigeração.

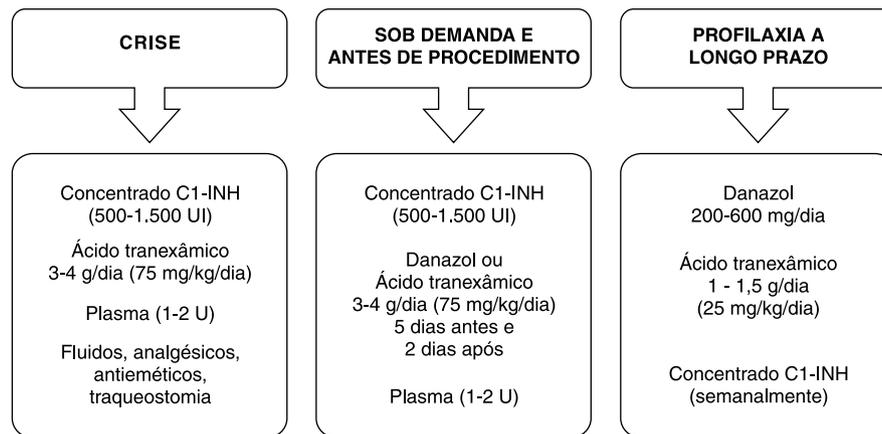
A infusão de plasma fresco foi comentada e pode ser utilizada com eficácia limitada. Se as terapias comentadas não estiverem acessíveis, pode-se aumentar (comumente dobrar) a dose de andrógenos ou antifibrinolíticos<sup>4</sup>. O alívio da dor, hidratação e cuidados de suporte são essenciais, porém não interferem com o curso da doença.

O ecalantide é um inibidor de protease, potente recombinante que pode se ligar e inibir a calicreína, assim diminuindo a geração de bradicinina. Devido a sua meia-vida curta quando administrado por via subcutânea, tem sido avaliado apenas para os ataques agudos. Em estudos clínicos Fase III multicêntrico, duplo cego, placebo controlado e randomizado, demonstrou-se redução da gravidade dos ataques agudos significativa em comparação com placebo. Os efeitos colaterais foram raros e incluiu dificuldade para respirar, edema de orofaringe e prolongamento do tempo de protrombina e de trombina. Também houve relatos isolados de reações anafiláticas após sua administração (Figura 4).

**Tabela 1 -** Possibilidades terapêuticas para o angioedema hereditário tipo 1 e 2

Tratamento	Tipo	Benefícios	Efeitos Adversos	Comentários
↑ Síntese de C1-INH	Androgênios atenuados	Oral Níveis normais de C1-INH e C4 podem ser obtidos	Androgênico Teratogênico?	Inadequado para mulheres Profilático Não é útil para crise
Poupadores de C1-INH	Agentes antifibrinolíticos	Oral Uso na crise	Diarreia	Pouco eficaz
Terapias de reposição	Plasma fresco congelado	Amplamente disponível	Produto do plasma não esterilizado	Não é primeira escolha
	Inibidor de C1 purificado	Reposição fisiológica Pode ser mantido em casa	Produto do plasma	Preparações EV somente Meia vida 3-5 d
	Inibidor de C1 recombinante	Reposição do defeito Possibilidade de produção de grandes volumes	Potencialmente antigênico	Mudanças glicosilação podem reduzir a meia vida
Inibidores do angioedema	DX-88 (ecallantide)	EV ou SC	Possível imunogênico?	Raros casos de anafilaxia
	Icatibanto	SC	Hiperemia local	

Adaptado de Lock R, Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:264-9.



**Figura 4 -** Esquema simplificado de tratamento do angioedema hereditário

### Comentários finais

A procura por conhecimento da doença Angioedema Hereditário tem aumentado nos últimos anos e, em paralelo, a identificação de novos pacientes previamente desconhecidos. Os consensos de tratamento desenvolvidos por *experts* de outros países e que têm acesso aos medicamentos para crise, ou ainda, para profilaxia, não permitem que sejam aplicados em nosso país. Entretanto, a evolução descrita resultou na mobilização para que os novos recursos disponíveis para a terapia passem a ser obtidos no Brasil. Recentemente, há a introdução do icatibanto e a previsão de outros tratamentos aplicados há muitos anos em países próximos, como a Argentina. Resta, ainda, melhorar o acesso ao diagnóstico laboratorial, ou mesmo difundir o quadro clínico para que não especialistas possam suspeitar desta doença. Enfim, é necessário que o AEH seja incluído nos diagnósticos diferenciais dos angioedemas, e pesquisado precocemente.

### Referências

- Farkas H. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress – Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 3):S51-S131.
- França AT, Valle SOR. Angioedema hereditário. In: *Urticária e Angioedema: Diagnóstico e Tratamento*. Ed. Revinter. 2ª edição, 2006. p 177-97.
- 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.
- 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(Suppl 2):S30-S40.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71:206-15.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
- 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.
- Agostoni A, A-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-S131.
- Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transf Apheresis Sci* 2003;29:239-45.
- Bowen B, Hawk J, 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.
- Bork K, Barsnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-17.
- Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
- Bernstein IL. Hereditary angioedema. a current state-of-the-art review II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S2-6.
- Davis III AE. Mechanism of angioedema in first complement inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51.
- Davis III AE. Hereditary angioedema. a current state-of-the-art review III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S 7-12.
- Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Non allergic angioedema: Role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-56.
- Binkley K, Davis AE. Estrogen-dependent and estrogen associate inherited angioedema (previously HAE type III). *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 3):S62-4.
- Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980;96:762-9.

19. Bork K, Fischer B. Influence of oral contraceptives or hormonal replacement therapy on hereditary forms of recurrent angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(Suppl 3):958-88.
20. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:589-93.
21. Frank MM. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:653-68.
22. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:18.
23. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacol* 1999;44:21-25.
24. 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.
25. 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.
26. Kemp JG, Craig T. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: A literature review. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:493-9.
27. 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.
28. Jorge AS, Junior SD, Valle SR, França AT. Hereditary Angioedema and Chronic Urticaria: Is there a Possible Association? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:327-8.
29. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
30. Bork K: Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:15.
31. Binkley KE. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:16.
32. 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.
33. Dagen C, Craig T. Treatment of hereditary angioedema: items that need to be addressed in practice parameters. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:11.
34. Aygoeren-Puersuen E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:21.
35. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current statu-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S19-S22.
36. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:e481-4.
37. 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.
38. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
39. Grumach AS. Angioedema Hereditário, São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2009.
40. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.

Correspondência:  
Anete S. Grumach  
Al. Santos, 211 - cj. 303 - Jd. Paulista  
CEP 01419-000 - São Paulo, SP  
E-mail: anete@grumach.com