



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Versão eletrônica atualizada em jan/2012

Autoria: Elda Maria Stafuzza Gonçalves Pires

Data 19/01/2012, **versão** 1.0

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, relativamente rara (prevalência estimada de 1:50.000), caracterizada por mutações no gene do inibidor de C1 (C1-INH), uma proteína reguladora da ativação do sistema complemento, da coagulação e das cininas, que leva a episódios de edema em diferentes órgãos. Representa cerca de 2% de todos os casos de angioedema.

Aproximadamente 20% dos casos de AEH não tem história familiar de angioedema e ocorrem, provavelmente, por mutações *de novo*. Não há predileção por raça ou sexo, entretanto uma evolução mais grave tem sido observada em mulheres. A idade de início é variável, geralmente antes dos seis anos de idade, e tende a ser mais grave quando surge precocemente.

Objetivos

Aumentar o reconhecimento e diagnóstico de pacientes com AEH.

Promover o adequado tratamento da crise aguda de AEH.

População alvo

Pacientes com o diagnóstico de AEH.

População excluída

Pacientes que apresentam angioedema associado a urticária.

Cenário Clínico

Caracteriza-se clinicamente por edema recorrente, não pruriginoso, que ocorre tipicamente na face, extremidades e genitália, com duração de 2 a 5 dias. A dor abdominal é relatada em 70 a 80% dos casos, como consequência do edema da parede intestinal, e muitos pacientes são submetidos a intervenções cirúrgicas desnecessárias, pela hipótese de abdomen agudo. Pode ocasionar complicações graves, como o edema de glote e morte por asfixia, e tem uma mortalidade estimada em 25 a 40% nos pacientes que não são identificados e tratados corretamente.

O angioedema hereditário não é acompanhado de urticária, e a presença desta, especialmente se for pruriginosa, torna improvável o diagnóstico de AEH. O eritema

serpiginoso pode ser observado como manifestação prodrômica, antecedendo o angioedema em alguns pacientes. Manifestações mais raras, como cefaléia intensa em decorrência de edema cerebral, retenção urinária, ou pancreatite aguda, também podem ocorrer.

Os fatores desencadeantes já identificados são: 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).

Fisiopatologia

Os pacientes com AEH apresentam deficiência quantitativa e/ou qualitativa do C1-INH, uma enzima inibidora de proteases, que pertence à classe das serpinas. Além de inibir as esterases C1r e C1s do sistema complemento, o C1-INH participa também da regulação dos sistemas de contato, de fibrinólise e de coagulação. A baixa concentração de C1-INH permite a ativação desordenada de todos esses sistemas.

O C1-INH é o maior regulador do sistema de contato através da inibição da calicreína e do fator XIIa da coagulação (Figura 1). A deficiência de C1-INH acarreta aumento da produção de bradicinina, o principal mediador do AEH.

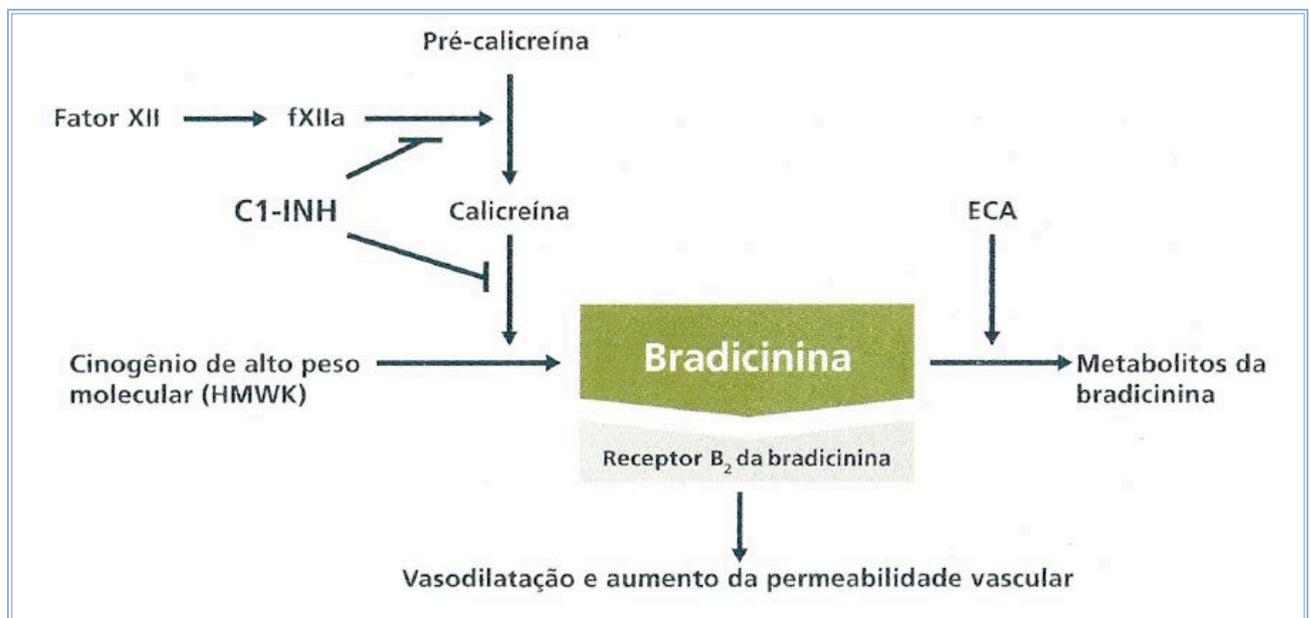


Figura 1: Bradicinina é o principal mediador da AEH

Classificação

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 de C1-INH (defeito quantitativo). No tipo II (15-20% dos casos), o defeito é funcional com nível sérico de C1-INH normal, porém sua atividade é reduzida. O AEH tipo III, mais raro e identificado recentemente, acomete principalmente as mulheres e se caracteriza por níveis e atividade normais de C1-INH. Parece estar associado a elevados níveis de estrógeno exógeno e/ou a mutações no gene do Fator XII da coagulação. No AEH tipo III, o início de sintomas é mais tardio, e o curso da doença tende a ser mais benigno.

Entre os diagnósticos diferenciais do AEH, destaca-se o Angioedema Adquirido (AEA), que se manifesta de maneira semelhante à doença hereditária. O AEA está associado a doenças autoimunes e linfoproliferativas, onde há consumo do C1-INH, seja por sua ativação ou pela produção de autoanticorpos anti-C1-INH. Em 75% destes pacientes observa-se a redução dos níveis séricos de C1q.

Tabela 1: Classificação do AEH

Tipo	Defeito
Tipo I - Quantitativo	Diminuição da síntese do Inibidor de C1
Tipo II - 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

Considerações para o diagnóstico

No AEH há uma ativação contínua do complemento, com consumo de C4. Apenas 2 a 5% dos pacientes apresentam níveis de C4 normais no período entre as crises.

Na suspeita clínica de AEH, recomenda-se a dosagem sérica de C4 e C1-INH. Se os níveis séricos forem baixos, e AEA não for a hipótese diagnóstica, o diagnóstico é compatível com AEH tipo I. Caso o diagnóstico de AEA seja possível pois não há história familiar, e o início dos sintomas for tardio, após os 40 anos, é necessária a dosagem de C1q, que se encontra reduzido em 75% dos casos. Se os valores de C1q forem baixos, o diagnóstico é altamente compatível com AEA.

Caso o nível de C4 esteja normal ou baixo e o de C1-INH normal, mas haja forte suspeita clínica de AEH, recomenda-se a avaliação funcional de C1-INH. Esta estará diminuída no AEH tipo II, com valores de C1q normais. Os testes devem ser repetidos, pelo menos uma vez, para confirmar o diagnóstico (Figura 2).

Quando os níveis de C4 e C1-INH forem normais tanto do ponto de vista quantitativo como funcional, o diagnóstico de AEH tipo I e tipo II podem ser descartados. Contudo, estes resultados não excluem o AEH tipo III, ou angioedema estrógeno dependente.

A avaliação das mutações não é necessária para confirmar o diagnóstico de AEH tipo I e tipo II, contudo a avaliação de mutações do Fator XII pode ser necessária para investigar o tipo III (responsável por 1/3 dos casos).

Nos lactentes os níveis de proteínas do complemento são muito variáveis, portanto pacientes com história familiar devem realizar as dosagens de C4 e C1-INH aos 6 meses, e repetí-los com 1 ano de idade para confirmar o diagnóstico.

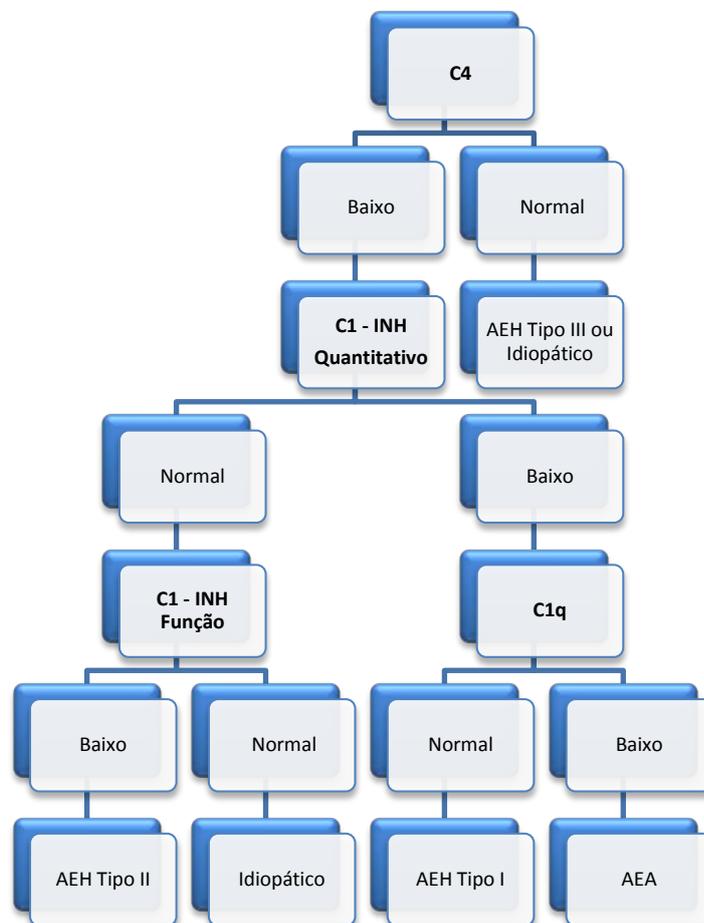


Figura 2: Fluxograma Diagnóstico de AEH

Segundo os critérios diagnósticos da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, o AEH é confirmado quando o paciente apresenta **um critério clínico** principal e **um critério laboratorial** (Tabela 2).

Tabela 2: Critérios Diagnósticos de AEH

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

Diagnóstico diferencial

Vários são os diagnósticos diferenciais, e dependem dos órgãos acometidos (Tabela 3).

Tabela 3: Diagnósticos Diferenciais

Manifestação clínica	Diagnósticos diferenciais
Angioedema de face, extremidades ou genital	Angioedema por hipersensibilidade (alimentos, veneno de insetos, látex etc), anafilaxia, reação a medicamentos (especialmente AINEs e IECA), urticária/angioedema idiopáticos, angioedema adquirido
Angioedema laríngeo	Anafilaxia, laringite, corpo estranho, disfunção de pregas vocais
Dor abdominal acompanhada de distensão e vômitos	Abdome agudo cirúrgico (apendicite, peritonite, cisto de ovário roto, etc)
Edema de extremidades com dor articular	Artrites soronegativas, Fibromialgia
Edema grandes lábios	Linfangite, Celulite
Edema escrotal	Epididimite, torção testicular, Celulite, Linfangite

Recomendações para o tratamento

O tratamento inicia com a orientação aos pacientes sobre o risco das crises, fatores agravantes e de risco, e formas de tratamento. Fatores desencadeantes, como uso de iECA ou terapias hormonais à base de estrogênios, exposição a trauma direto (esportes de impacto, por exemplo) devem ser contra-indicados, quando possível.

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



Nível de evidência e força de recomendação para terapêutica

Nível de evidência

- | | |
|---|--|
| 1 | Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR).
Um ou mais ECRs controlados, de tamanho adequado e com intervalo de confiança estreito. |
| 2 | Revisão sistemática de estudos de coorte.
Estudo de coorte de boa qualidade.
ECR de baixa qualidade (pequeno seguimento < 80%). |
| 3 | Revisão sistemática de estudos caso-controle.
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. |

Força da recomendação

- | | |
|---|--|
| A | Consiste em estudos de nível de evidência 1. Há boas evidências para apoiar a recomendação. |
| B | Consiste em estudos de nível de evidência 2 ou 3 ou extrapolado de estudos de nível de evidência 1 realizados com populações diferentes do estudo. Há evidências razoáveis para apoiar a recomendação. |
| C | Consiste em de nível de evidência 4 ou extrapolados de estudos de nível de evidência 2 ou 3 realizados com populações diferentes do estudo. As evidências são insuficientes, contra ou a favor. |
| D | Correspondente ao nível de evidência 5. Há evidências para descartar a recomendação. |

Adaptado de: Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

1) Profilaxia a longo prazo:

Tem como objetivo diminuir a frequência e gravidade das crises. Indivíduos com sintomas frequentes ou com história de crises de angioedema envolvendo as vias aéreas superiores devem receber o tratamento profilático. No Brasil temos disponível os andrógenos atenuados (danazol, estanzolol e oxandrolona), considerados primeira linha (RECOMENDAÇÃO B), e os anti-fibrinolíticos (ácido epsilon-amino-capróico e ácido tranexâmico), utilizados em mulheres em idade fértil e crianças (RECOMENDAÇÃO C). O concentrado do C1-INH ainda não está disponível no Brasil.

A terapia mais eficaz e melhor tolerada para profilaxia a longo prazo no AEH são os andrógenos atenuados (RECOMENDAÇÃO B) que aumentam os níveis do C1-INH e da fração C4 do complemento e reduzem as crises de angioedema. 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 estabelecidos:

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, reinduzir 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.

2) Profilaxia a curto prazo:

Indicada para a prevenção de crises durante procedimentos sabidamente desencadeadores de angioedema, como procedimentos cirúrgicos (principalmente crânio-faciais), procedimentos diagnósticos invasivos (endoscopia) e manipulações dentárias. As medicações são as mesmas usadas na profilaxia a longo prazo, mas com posologia diferenciada.

Os procedimentos invasivos nesses pacientes devem ser realizados em ambiente hospitalar, com acesso a equipamentos de emergência, e deve estar disponível na sala do procedimento uma medicação indicada para o tratamento da crise aguda.

3) Tratamento da crise aguda:

Os sinais e sintomas da crise aguda incluem angioedema de face, genital, extremidades, laringe ou dor abdominal difusa, tipo cólica, sem outra causa aparente. São classificadas em crises leves, moderadas e graves. A necessidade de tratamento deve ser avaliada levando-se em conta a gravidade da crise e o impacto do edema nas atividades diárias e qualidade de vida do paciente (Fluxograma 3 e Tabela 4).

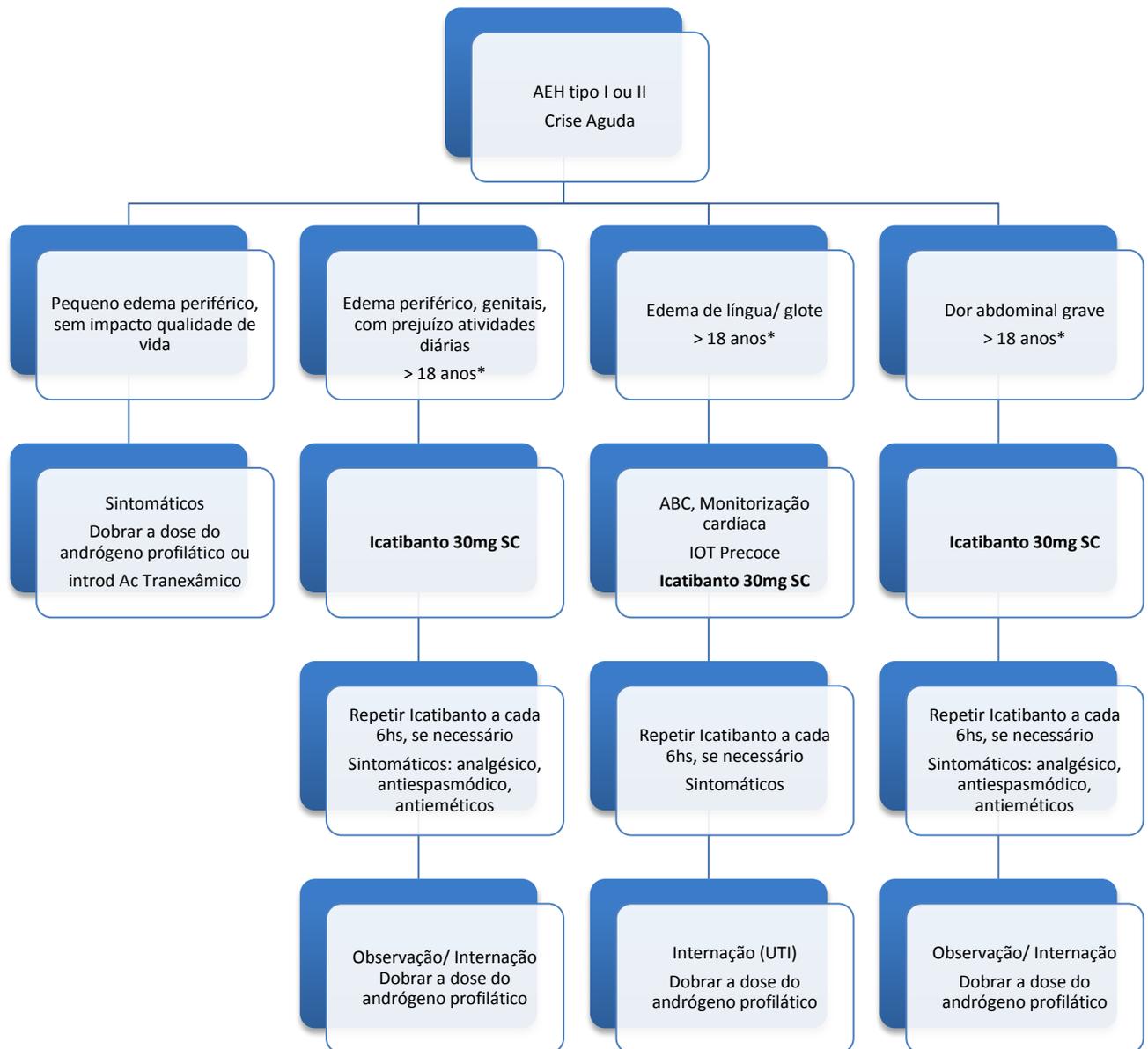
- I. Crises sem impacto nas atividades de vida diárias como pequeno edema periférico, como mãos e pés, genital ou facial sem comprometimento respiratório:
 - a. Sintomáticos (analgésicos) para alívio de sintoma específico,
 - b. Dobrar a dose do andrógeno profilático, se estiver utilizando,
 - c. Considerar a introdução do ácido tranexâmico (Transamin®) 20-50mg/kg/dia, dividido em 2 a 3 vezes ao dia (máximo 4-6g/ dia), se não estiver utilizando profiláticos (RECOMENDAÇÃO C).
 - d. Se evoluir com edema de língua ou vias aéreas, sintomas respiratórios ou quadro abdominal, partir para item III.

- II. Crises com prejuízo das atividades de vida diárias:
 - a. Icatibanto (Firazyr®) 1 ampola (30mg) SC no abdome o mais precoce possível (RECOMENDAÇÃO B); repetir a cada 6hs (máx 3 doses), se crise refratária; **na falta deste ou se paciente menor de 18 anos:**
 - b. Plasma fresco 2U IV ou 10ml/kg (RECOMENDAÇÃO D)
 - c. Sintomáticos (analgésicos) se necessário
 - d. Dobrar a dose do andrógeno profilático, se estiver utilizando
 - e. Observação/ Internação conforme resposta ao tratamento

- III. Crises com edema de língua e/ou vias aéreas, edema de glote, abdome agudo não cirúrgico
 - a. Monitorização, oxigênio e acesso venoso instalados (com expansão volêmica e analgesia nos quadros abdominais)
 - b. Considerar IOT precoce para os casos de acometimento de via aérea
 - c. Concentrado de C1-INH (RECOMENDAÇÃO A), **na ausência deste,**
 - d. Icatibanto (Firazyr®) 1 ampola (30mg) SC no abdome o mais precoce possível (RECOMENDAÇÃO B); repetir a cada 6hs (máx 3 doses), se crise refratária; **na falta deste ou se paciente menor de 18 anos:**
 - e. Plasma fresco 2U IV ou 10ml/kg (RECOMENDAÇÃO D)
 - f. Sintomáticos (analgésicos, antieméticos, espasmolíticos)
 - g. Dobrar a dose do andrógeno profilático, se estiver utilizando.

Manter paciente em observação se acometimento respiratório, avaliar necessidade de internação em UTI.

Figura 3: Fluxograma de Tratamento da Crise Aguda AEH no HIAE



* os pacientes menores de 18 anos, devem receber o plasma fresco congelado, ao invés do icatibanto.

A crise aguda do AEH tipo III responde muito bem ao concentrado de C1-INH. Tanto o Ecalantide como o Icatibanto tem um benefício em potencial no tratamento, já que sua fisiopatologia também envolve o aumento da bradicinina, porém isso ainda não foi validado em nenhum estudo. No Brasil, como não temos disponível o concentrado de C1-INH, podemos utilizar o plasma fresco congelado para estes pacientes.

Tabela 4: Tratamento medicamentoso das crises - doses dos medicamentos

Nome científico	Nome comercial	Dose	Eventos adversos
Concentrado de C1INH* e C1INH recombinante*	Beriner® Cinryze®	1000U EV ou 10-20U/kg	---
Icatibanto	Firazyr®	30mg/dose SC e repetir 2ª dose se crise persistir (após 6hs) Somente pacientes > 18 anos	Hiperemia local
Ecalantide*	Kalbitor®	20U/kg ou 30mg/dose SC e repetir 2ª dose se crise persistir	Hipersensibilidade, anafilaxia
Ácido tranexâmico	Transamin®	20-50mg/kg/dia VO (em 2-3 vezes/dia)	
Plasma fresco congelado**	---	10mL/kg EV	Hiperosmolaridade, agravamento da crise

*Medicamentos não registrados no Brasil.

** Plasma fresco

O uso de plasma fresco está indicado em países sem disponibilidade de outros tratamentos para a crise aguda. 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.

Indicações de internação/ acionamento da retaguarda

Pacientes com crise abdominal importante, e/ou edema de glote devem ser monitorizados e internados. Para pacientes com diagnóstico recente de AEH, que não fazem acompanhamento com imunologista, a retaguarda deve ser acionada.

Highlights

O AEH é uma doença potencialmente grave, com alta morbimortalidade e impacto na qualidade de vida. O diagnóstico é confirmado através do quadro clínico sugestivo (ataques de angioedema, especialmente se acometerem a laringe e dores abdominais inexplicadas) e do baixo nível sérico do C1INH quantitativo ou funcional. O tratamento visa reduzir e tratar as crises. Na vigência de uma crise (edema de vias aéreas e/ou dor abdominal), o suporte clínico é fundamental. O tratamento específico medicamentoso no Brasil restringe-se ao Icatibanto - bloqueador do receptor da bradicina B2 (principal mediador químico envolvido na patogênese) (RECOMENDAÇÃO B), e na ausência deste ao

plasma fresco (RECOMENDAÇÃO D), sem eficácia comprovada em estudos, e com riscos ao paciente.

Algoritmo/ Fluxograma



* os pacientes menores de 18 anos, devem receber o plasma fresco congelado, ao invés do icatibanto.

Referências bibliográficas

1. 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.

2. 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.
3. 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: 532-41.
4. Giavina-Bianchi P, França AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA et al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. *Rev bras alerg imunopatol* 2010; 33: 241-52.
5. Grumach AS. *Angioedema Hereditário*, EPM, São Paulo, 2009.
6. Morris GE, Slavin BM, Browse NL Hereditary angioneurotic oedema: a neglected diagnosis. *J Clin Pathol.* 1987 May;40(5):516-7.
7. Valle SOR, França AT, Campos RA, Grumach AS. Angioedema hereditário. *Rev bras alerg imunopatol* 2010; 33: 80-87.

Nota: Estas recomendações resultaram da revisão crítica da literatura e de práticas atuais, e não tem a intenção de impor padrões de conduta, mas ser um instrumento na prática clínica diária. O médico, frente ao seu paciente (inclusive considerando as opiniões deste), deve fazer o julgamento a respeito da decisão de tratamento ou das prioridades de qualquer procedimento.