



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



i

MONOGRAFIA

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PORTADORES DE ANGIOEDEMA
HEREDITÁRIO (AEH) POR DEFICIÊNCIA DO INIBIDOR DE C1-ESTERASE

Caio Andrade dos Santos

Salvado (Bahia), Março de 2013

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Santos, Caio Andrade dos

S237 Avaliação clínica de pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH) por deficiência do inibidor de C1 - esterase / Caio Andrade dos Santos. Salvador: 2013. ix; 48 p. : il. [graf., tab.].

Inclui anexos

Orientador: Prof. Dr. Régis de Albuquerque Campos.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, 2013.

1. Edema hereditário. 2. Deficiência de proteína. I. Campos, Régis de Albuquerque. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616-005.98



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PORTADORES DE ANGIOEDEMA
HEREDITÁRIO (AEH) POR DEFICIÊNCIA DO INIBIDOR DE C1-ESTERASE**

Caio Andrade dos Santos

Professor orientador: Regis de Albuquerque Campos

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, e como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia), Março de 2013

Monografia: Avaliação clínica de pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH) por deficiência do Inibidor de C1-esterase, de **Caio Andrade dos Santos**

Professor orientador: **Régis de Albuquerque Campos**

COMISSÃO REVISORA

- Régis A. Campos (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- Mitermayer Galvão dos Reis Edmar, Professor Associado III do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- Edna Lúcia Santos de Souza, Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Assinatura: _____

- Davi Tanajura Costa, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Assinatura: _____

Membro suplente

- Tânia Moraes Régis, Professora Adjunta IV do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

"A glória é tanto mais tardia quanto mais duradoura há de ser, porque todo fruto delicioso amadurece lentamente."

Arthur Schopenhauer

EQUIPE

- **CAIO ANDRADE DOS SANTOS**, acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA
- **REGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS**, professor Adjunto Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA e orientador deste estudo

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

- Faculdade de Medicina da Bahia – Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico

FONTE DE FINANCIAMENTO

- | |
|----------------------|
| 1. Recursos próprios |
|----------------------|

AGRADECIMENTOS

Agradecer a Deus sempre e por tudo! Sempre, porque sou totalmente dependente dEle, por tudo, porque não faço absolutamente nada sem a sua permissão.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão pela força incansável e incessante, além do amor recebido.

Ao querido Professor e Orientador desta monografia Régis Campos, pela sua nobreza em me aceitar ser seu orientando, pelo seu profissionalismo e preocupação com os pacientes portadores de angioedema hereditário.

Ao ilustríssimo Professor Tavares-Neto pela sua dedicação e incansável luta pela preservação da importante tradição que carrega a Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA.

A minha querida noiva, Emanuela, pela compreensão, paciência e importante fonte de forças e cuidados.

Aos colegas de graduação que, juntos, fomos um os braços do outro. Em especial, aos meus grandes colegas e amigos Gualter Martiniano e Rafael Tourinho Dantas.

Aos meus amigos que me impulsionaram na realização deste trabalho. Em especial, à doutoranda Karoline Santana.

A eles, os pacientes, que foram fantásticos na sua contribuição, depositando suas esperanças a cada resposta dada.

*À aquele garoto humilde, catador de mandioca,
que é exemplo de dignidade e honestidade.*

*E aquela jovem moça, que dedicou a sua vida
cuidando dos pais e agora dos filhos,
exemplo de sabedoria e simpatia.*

Muito obrigado, papai e mainha!

ÍNDICE

INDICE DE TABELAS

INDICE DE FIGURAS

I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
II. 1. GERAL	5
II. 2. ESPECÍFICOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III. 1. INTRODUÇÃO	6
III. 2. EPIDEMIOLOGIA	7
III. 3. PATOGÊNESE E REGULAÇÃO DOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS	8
III. 4. DIAGNÓSTICO	10
III. 5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	11
III. 6. TRATAMENTO	12
III. 7. SITUAÇÕES ESPECIAIS	18
IV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	20
IV.1 SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS	20
IV.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
IV.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
IV.4 DESENHO DO ESTUDO	20
IV.5 MÉTODOS	20
IV.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
IV.7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	21
V. RESULTADOS	22
V.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO	22

V.2. ANÁLISE DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS	25
VI. DISCUSSÃO	28
VII. CONCLUSÕES	31
VIII. SUMMARY	32
IX. ANEXOS	33
IX.1 PARECER CEP	33
IX.2 FICHA CADASTRAL	35
IX.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	38
X. REFERÊNCIAS	40

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

FIGURAS

FIGURA I. LOCAIS DE INIBIÇÃO DO C1-INH NO SISTEMA COMPLEMENTO	9
FIGURA II. LOCAIS DE INIBIÇÃO DO SISTEMA DE CONTATO PELO C1-INH	10
FIGURA III. ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DOS ANGIOEDEMAS	12
FIGURA IV. ADMINISTRAÇÃO DO ICATIBANTO	16
FIGURA V. REAÇÃO À ADMINISTRAÇÃO DO ICATIBANTO	17

TABELAS

TABELA I. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS ANGIOEDEMAS	11
TABELA II. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	22
TABELA III. CARACTERÍSTICAS CRONOLÓGICAS	23

GRÁFICOS

GRÁFICO I. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS	23
GRÁFICO II. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM MULHERES	24
GRÁFICO III. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (AEH) EM HOMENS	25
GRÁFICO IV. MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO EM LONGO PRAZO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (AEH)	25
GRÁFICO V. MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAMENTO DE CRISE AGUDA	26
GRÁFICO VI. UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS VERSUS INESPECÍFICOS PARA O ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (AEH)	26
GRÁFICO VII. MEDICAMENTOS NÃO ESPECÍFICOS PARA O ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO	27

I. RESUMO

RESUMO: INTRODUÇÃO: O angioedema hereditário (AEH) por deficiência do inibidor de C1-esterase é uma doença autossômica dominante, condição rara, caracterizada clinicamente por edemas recorrentes, dores abdominais e, menos frequentemente, edema de vias aéreas superiores. Acomete 1:10.000 a 1:150.000 indivíduos. Tem como principais fatores desencadeantes os traumatismos, estresse emocional, procedimentos cirúrgicos ou dentários e infecções. O componente hereditário está presente na maior parte dos casos. O edema de laringe é a principal causa de óbito relacionada ao AEH. É freqüente o subdiagnóstico do AEH e, conseqüentemente, o subtratamento. **OBJETIVO:** Avaliar as características clínicas de pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH) por deficiência do inibidor de C1-esterase atendidos no Serviço de Imunologia do Complexo HUPES, determinando as características demográficas, a média de idade do diagnóstico, o tempo para diagnóstico, as manifestações clínicas e o tratamento utilizado. **METODOLOGIA:** Para a coleta de dados, foi aplicado um questionário padrão para avaliar o tempo da doença, características clínicas e tratamento. **RESULTADOS:** Foram incluídos 29 pacientes com diagnóstico de AEH, sendo 17 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 10 a 63 anos, sendo 31,5 anos a idade mediana. Maior parte dos pacientes (65,5%) iniciou os sintomas antes dos dez anos de vida. Entretanto, a idade média do diagnóstico foi de 26 anos. Os principais medicamentos utilizados no tratamento foram anti-histamínicos, corticosteroides, danazol, ácido tranexâmico e o icatibanto. **CONCLUSÃO:** O período que compreende o início dos sintomas e o diagnóstico é relativamente longo, refletindo o subdiagnóstico e, por consequência, o tratamento com medicação não específica para o AEH. Além disso, o acesso aos medicamentos específicos para a doença se constitui um desafio, visto que dentre vários medicamentos existentes, apenas um foi aprovado no Brasil.

Palavras chaves: 1. Edema Hereditário 2. Deficiência de proteína

II. OBJETIVOS

II. 1. OBJETIVO GERAL

Avaliar as características de pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH) por deficiência do inibidor de C1-esterase atendidos no Serviço de Imunologia do Complexo HUPES

II. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Nos pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH) por deficiência do inibidor de C1-esterase atendidos no Serviço de Imunologia do Complexo HUPES:

II.2.1 Descrever as características demográficas dos pacientes;

II.2.2 Avaliar o tempo de duração entre o início dos sintomas e o diagnóstico do AEH;

II.2.3 Descrever as principais manifestações clínicas;

II.2.4 Relatar quais/qual os/o medicamento(s) mais utilizado(s) no tratamento.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III. 1. Introdução

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença que é transmitida por um padrão de herança autossômica, dominante e heterozigótica. A forma mais comum desta doença tem como base as mutações ocorridas no gene do inibidor de C1 esterase (C1-INH) afetando a quantidade ou função. Esta proteína é responsável pela regulação das atividades das proteases. Desta forma, regula a ativação dos sistemas de complemento, de contato e fibrinolítico. Entretanto, há outra forma menos conhecida e menos comum que é a forma não dependente do C1-IHN. Nesta situação, os pacientes possuem níveis normais da proteína C1-INH (Giavina-Bianchi et al., 2010; Grumach, 2009; Longhurst et al., 2012). O presente trabalho tem como foco o AEH associado com alteração do C1-INH.

O AEH caracteriza-se por uma manifestação clínica clássica que é o surgimento de edema na ausência de prurido, com duração entre dois a cinco dias. A importância dessa característica clínica clássica se deve na distinção do angioedema de origem hereditário para o angioedema de origem alérgico ou anafilático. O edema atinge pele e submucosa e é caracterizado pela sua assimetria e pela sua predileção por extremidades, face, genitália, além de acometer o trato gastrointestinal ocasionando dores abdominais. No entanto, este edema pode aparecer em qualquer parte do corpo. Já na cavidade oral, o edema pode progredir, podendo atingir a laringe e causar a morte por asfixia. Frequentemente os pacientes não sabem relatar com exatidão o motivo que desencadeou os sintomas. Hoje, sabe-se que, além de surgir de forma espontânea, o edema pode está relacionado com processos traumáticos de pequena intensidade, como por exemplo, uma extração dentária, estresse emocional, gravidez, menstruação, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ingestão de bebida alcoólica e o uso de contraceptivos e reposição hormonal (Bowen et al., 2008; Giavina-Bianchi et al., 2010; Grumach, 2009; Tanno et al., 2005).

Precedendo o edema, o eritema *marginariun* e o desconforto local são as manifestações clínicas mais relatadas pelos pacientes com AEH. A gravidade do edema é variável, além de depender do local acometido, edemas subcutâneos são geralmente indolores. Em contrapartida, na cavidade abdominal, o edema acomete, principalmente, estômago e/ou intestino. Nesta região, inicia-se com um leve

desconforto, progredindo para uma distensão e náusea, podendo evoluir para uma fase mais crítica, se apresentando com um quadro doloroso de forte intensidade associado ou não a vômitos ou diarreia. Desta forma, se assemelha a um quadro de abdome agudo, levando a confusões no diagnóstico médico (Agostini et al., 2001; Bowen et al., 2008; Longhurs et al., 2007; Tanno et al., 2005).

Já na cavidade oral, as manifestações mais comuns do AEH são a rouquidão e disfagia com progressão lenta. No entanto, podem evoluir para um edema de laringe provocando uma obstrução de via aérea superior. Portanto, é considerada como uma manifestação grave, devido ao alto índice de mortalidade. Embora seja uma manifestação rara, estudos revelam que mais de 50% dos pacientes portadores de AEH já sofreram com este sintoma pelo menos uma vez (Farkas et al., 2007; Grumach, 2009; Longhurs et al., 2007).

III. 2. Epidemiologia

O Angioedema Hereditário por deficiência do C1-INH é uma doença rara atingindo, aproximadamente, entre 1 a 50 pacientes por 100 mil habitantes. Entretanto, não há predileção por qualquer raça, grupo étnico ou até gênero (Caballero et al., 2012; Grumach, 2009). Porém, sabe-se que nas mulheres os sintomas se manifestam de forma mais grave, provavelmente devido aos efeitos dos estrógenos em diminuir a função do C1-INH ocorrendo na gravidez, na fertilização *in vitro* e o uso de anticoncepcionais (Caballero et al., 2012). Em relação ao surgimento das manifestações clínicas cutâneas, inicia a partir do segundo ano de vida, no entanto, na adolescência estes sintomas surgem de forma mais grave (Grumach, 2009). Porém, as dores abdominais podem surgir antes mesmo de o paciente completar seu primeiro ano. Já em relação à frequência das manifestações, é bastante variável, podendo surgir desde uma vez por ano até várias vezes por mês (Agostini, 1992; Grumach, 2009; Longhurs et al., 2012).

III. 3. Patogênese e Regulação dos Processos Inflamatórios

Os mecanismos celulares envolvidos no aumento temporário da permeabilidade vascular, causador do edema, ainda não estão completamente elucidados (Grumach, 2009; Lang et al., 2012). Sabe-se que nestes mecanismos os mediadores inflamatórios exercem papel fundamental para a formação do angioedema através de três principais vias: sistema do complemento, sistema de contato, sistema fibrinolítico. Embora o inibidor da C1 esterase (C1-INH) receba o nome do primeiro componente do complemento, sua ação também é observada nos sistema de contato e fibrinolítico. (Lang et al., 2012)

Devido a sua extrema importância na regulação primária das três vias do sistema do complemento (Figura I), a deficiência no mecanismo de ação do C1-INH na via clássica, permite que o C1 seja constante e espontaneamente ativado de forma exacerbada e inapropriada. Já na via das lectinas, o C1-INH inibe o complexo serina protease 2 (MASP-2) associada à lectina ligadora de manose (MBL)(Grumach, 2009). Portanto, tanto a via clássica, quanto a via das lectinas dependem da regulação do C1-INH. Caso haja deficiência nesta enzima, ocorre a ativação constante dos componentes C4 e C2. Após a clivagem destes componentes, forma-se outro componente chamado de C3 convertase que, conseqüentemente, ativará o componente C3 que, em seguida, irá contribuir para a ativação do componente C5. A partir daí, tem início a via terminal do complemento. Nesta fase final surgirão os componentes pró-inflamatórios: peptídeo C5a e o complexo de ataque à membrana formado pelos componentes C5b, C6, C7, C8 e C9. Dessa forma, ocorre uma produção exagerada dos produtos pró-inflamatórios, causando uma maior vasodilatação, permeabilidade e a formação do edema (Abbas et al., 2005; Giavina-Bianchi et al., 2010; Grumach, 2009; Roche et al., 2005).

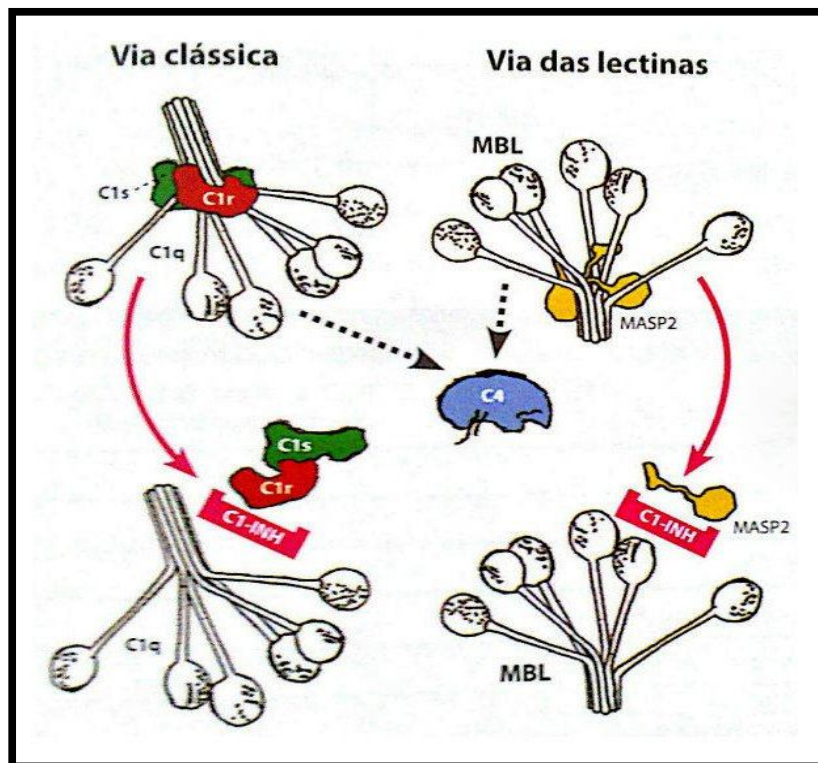


Figura I. Locais de inibição do C1-INH no Sistema Complemento. Fonte: Grumach, 2009.

A desregulação de outro mecanismo de grande importância para o AEH, o sistema de contato, resulta em uma produção exacerbada da bradicinina. Embora o sistema complemento esteja alterado e seja relevante na gênese do edema na deficiência do C1-INH, a produção aumentada de bradicinina desempenha um papel mais importante (Kaplan, 2010). Esta, por sua vez, é um potente peptídeo vasodilatador local, formado pela conversão do cininogênio de alto peso molecular, catalisado pela calicreína que, anteriormente, foi ativado pelo fator XII da coagulação, se originando da pré-calicreína. Portanto, o sistema de contato é regulado pelo C1-INH através da inibição da calicreína e do Fator XII. Vale ressaltar que, devido à bradicinina ser o principal responsável do edema, o portador do AEH não responde de maneira satisfatória aos anti-histamínicos, o que difere do angioedema adquirido (Grumach, 2009; Verdi et al., 2011).

Um terceiro mecanismo da fisiopatologia do AEH revela a interação dos sistemas de contato, fibrinolítico e do complemento. Neste mecanismo o C1-INH tem ação sob o Fator XII da coagulação, trombina, plasmina, plasminogênio ativado, além do componente C3b do complemento (Figura II) (Grumach, 2009; Longhurst et al., 2012; Verdi et al., 2011).

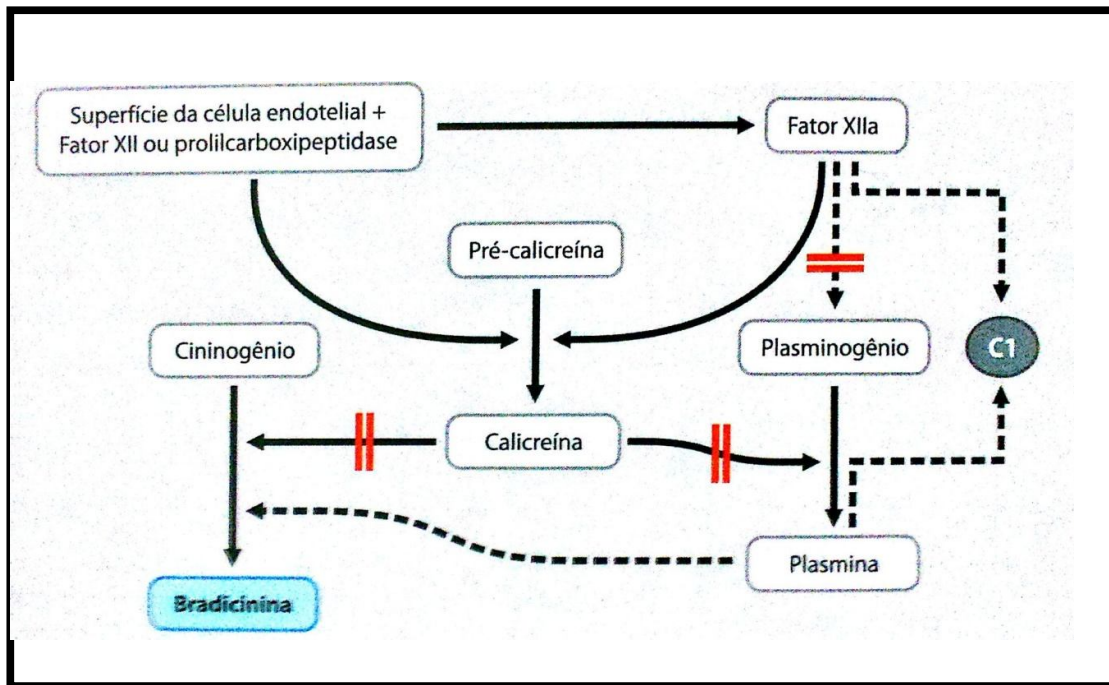


Figura II. Locais de inibição do Sistema de Contato pelo C1-INH. Fonte: Grumach, 2009.

III. 4. Diagnóstico

Devido à apresentação clínica do AEH ser pouca específica, é, frequentemente, subdiagnosticada. Além disso, existe pouco conhecimento desse assunto por parte dos profissionais de saúde. Por conta disso, pacientes portadores de AEH, quando estão em crise, são tratados com métodos tradicionais para alergia tais como: corticosteroides e anti-histamínicos. Este tipo de tratamento é altamente ineficaz e, conseqüentemente, o edema pode evoluir, atingindo a glote e promover a morte deste paciente. Além disso, o diagnóstico geralmente é feito de modo tardio (Agostini, 2004; Grumach, 2009; Prematta et al., 2008).

Para o correto diagnóstico do AEH, a anamnese apenas não é suficiente, visto que os sintomas são inespecíficos para esta doença e, com isso, o AEH se torna indistinguível do angioedema adquirido, embora a história familiar seja muito importante para a suspeita diagnóstica. Portanto, são necessárias dosagens do componente C4 do complemento e do C1-INH. Devido ao consumo do C4 causado pela ativação frequente do complemento, os níveis séricos dessa proteína encontram-se reduzidos. No entanto, a concentração do C4 pode, ocasionalmente, estar normal em pacientes que estão sendo tratados ou são assintomáticos. Portanto, o diagnóstico definitivo do AEH deve ser feito a partir da dosagem da

concentração do C1-INH. Caso a concentração do C1-INH seja normal, se deve avaliar também a função desta enzima (Bowen et al., 2008; Giavina-Bianchi et al., 2010; Roche et al., 2005; Tanno, et al., 2007).

Há situações clínicas onde as concentrações de C1-INH e de C4 encontram-se normais. Nesse caso, podemos investigar a possibilidade do paciente ser portador do angioedema hereditário do tipo III ou estrógeno dependente (Longhurst et al., 2012; Jerrold et al., 2010, Valle et al., 2010).

Tabela I. Diagnóstico laboratorial dos angioedemas

Tipo de angioedema	Níveis do C1-INH	Função do C1-INH	C4
AEH I	Baixo	Baixo	Baixo
AEH II	Normal	Baixo	Baixo
AEH III	Normal	Normal	Normal
AEA	Baixo	Baixo	Baixo

C1-INH = inibidor de C1, AEH= angioedema hereditário, AEA= angioedema adquirido

III. 5. Diagnóstico Diferencial

No diagnóstico da doença do presente estudo, o principal caminho é diferenciar o angioedema hereditário do angioedema de natureza alérgica. Uma vez que, os pacientes portadores do angioedema alérgico respondem bem à terapêutica com anti-histamínicos, por ser uma reação mediada principalmente pela liberação de histamina de mastócitos. O mesmo não ocorre em pacientes com AEH. Enquanto na reação alérgica o tempo para os sintomas alcançarem a intensidade máxima é cerca de algumas horas, no AEH é mais lento, se estendendo para dias. O mesmo ocorre na resolução do quadro. No AEH essa resolução demora horas ou dias, na alergia o quadro entra em regressão em minutos após a terapia. Além disso, os fatores desencadeantes desta são mais evidentes que no AEH (Longhurst, 2007; Valle et al., 2010).

Situações semelhantes ocorrem no angioedema adquirido (AEA). Devem ser investigadas as doenças que, quando complicadas, apresentam um quadro clínico sugestivo de AEH. Dentre elas, podemos destacar o *lúpus eritematoso sistêmico* (LES). O LES pode complicar-se, havendo a produção de autoanticorpo direcionado para o C1-INH. Diferencia-se do AEH devido à idade de instalação, geralmente

tardia, e ausência de história familiar. Outro tipo de AEA encontra-se associado às doenças linfoproliferativas nas quais há um aumento do catabolismo do C1-INH (Furnallete Junior et al, 2010). Além disso, há, também, o angioedema mediado por bradicinina, sem envolvimento do C1-INH, devido ao uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina (Longhurst, 2012)

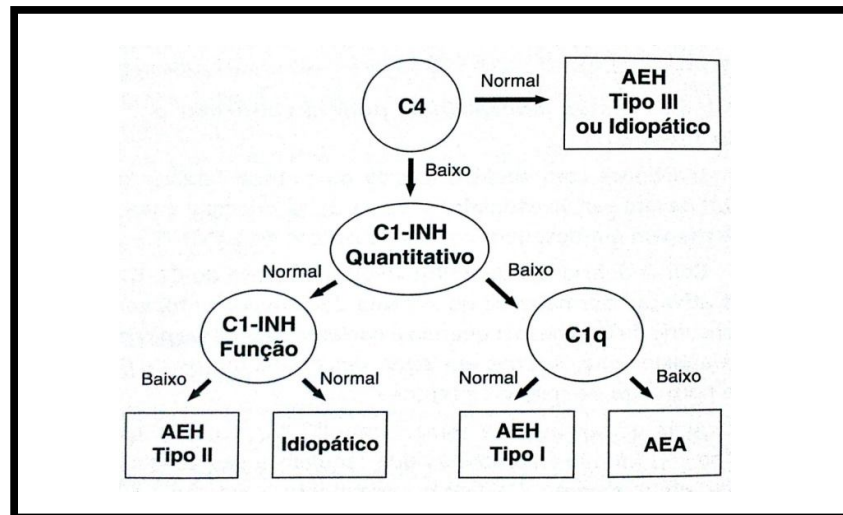


Figura III. Algoritmo para diagnóstico dos angioedemas. Fonte: Giavina-Bianchi et al., 2010

III.6. Tratamento

O tratamento do AEH tem como princípio o controle, a prevenção da crise e o tratamento da mesma. (Bork et al., 2012). Diante de um paciente com diagnóstico de AEH a orientação é de fundamental importância na prevenção de episódios agudos, particularmente aqueles considerados de alto risco (Giavina-Bianchi et al., 2010). Um estudo que analisou a mortalidade por asfixia causada por AEA, revelou que dos 70 pacientes que morreram apenas sete possuíam o diagnóstico de AEH, enquanto que os outros 63 pacientes morreram por causa não relacionada ao AEH (Borket al., 2012). Este estudo demonstra a importância de se diagnosticar precocemente e tratar corretamente os pacientes portadores de AEH, pois o atraso no diagnóstico pode resultar em morte por edema das vias aéreas superiores.

Informações da doença devem ser passadas aos pacientes e familiares logo após o diagnóstico, para que os mesmos conheçam e evitem os fatores que podem desencadear episódios agudos e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida

(Giavina-Bianchi et al., 2010). Além disso, concomitantemente, deve ser instituído um tratamento medicamentoso profilático independente da frequência e da gravidade dos sintomas. Em contrapartida, a modalidade da abordagem terapêutica seja ela a longo ou curto prazo ou para o tratamento da crise deve ser recomendado respeitando a apresentação clínica da doença e da exposição do paciente aos fatores desencadeantes da crise (Longhurst et al., 2012).

O tratamento em longo prazo, com uso diário de medicamentos, tem como objetivo reduzir a frequência e a gravidade dos sintomas. Embora a gravidade seja um fator importante, é a redução da frequência das crises que devolve ou, ao menos, melhora a qualidade de vida do paciente. Para este tipo de tratamento são utilizados andrógenos atenuados, concentrado de C1-INH e agentes antifibrinolíticos (Cicardi et al., 2011).

Os andrógenos atenuados são utilizados como tratamentos profiláticos com sucesso, por longo ou curto prazo. Os principais hormônios utilizados são danazol, oxandrolona e stanozolol. No Brasil, o danazol é o mais utilizado, pois é fornecido de forma gratuita pelo sistema único de saúde (SUS) (Grumach et al., 2012). Inicialmente o tratamento é feito com altas doses do andrógeno. Após semanas de uso e o controle estabelecido essa concentração é reduzida apenas para a manutenção. Embora seja um excelente medicamento para promover a elevação dos níveis de C1-INH e de C4, conseqüentemente, controlando o quadro do AEH, existem contra-indicações e efeitos colaterais quanto do seu uso como terapia. De acordo com o consenso internacional, pacientes que fazem uso da terapia em longo prazo com andrógenos atenuados, devem utilizar a dose máxima de 200mg de Danazol ou 2mg de Stanozolol diariamente (Longhurst et al., 2012). Altas doses destes medicamentos possuem vários efeitos colaterais, tais como: ganho de peso, virilização, irregularidades menstruais, elevação dos níveis de colesterol e creatininoquinase, elevação das enzimas hepáticas, micro-hematúria, cistite hemorrágica, poliglobulia, além de neoplasia hepática maligna e benigna (Longhurst et al., 2012). Mais recentemente, o Danazol tem sido associado com o risco aumentado de aterosclerose precoce (Banerji et al., 2008). Diante desses efeitos indesejáveis, o uso dos andrógenos atenuados é limitado em crianças e contraindicado em gestantes, lactantes e pacientes com câncer de próstata (Grumach, 2009; Longhurst et al., 2012). Em pacientes que fazem este tipo de

tratamento devem ser monitorados a pressão arterial sistêmica, o colesterol, e as enzimas hepáticas (Lang et al., 2012).

Os agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico e ácido épsilon aminocaproico), embora sejam menos eficazes quando comparados à terapia supracitada, estão indicados quando há contraindicações da terapia com andrógenos atenuados. Sua ação está no bloqueio da plasmina que, conseqüentemente, evita a ativação do C1 e do fator XII. Vale ressaltar que, está contraindicado o uso do ácido epsilonaminocaproico em pacientes grávidas, devido o seu potencial risco de trombose e de teratogenicidade (Grumach, 2009; Lang et al., 2012).

Em relação aos concentrados de C1-INH, Berinert® (CSL Behring), Ceter® (Sanquin), and Cinryze® (ViroPharma), mesmo não estando disponíveis no Brasil, são utilizados, tanto como terapia em longo prazo, como em terapia em crises agudas. O benefício desta terapia é observado na redução da frequência e da gravidade das crises e na possibilidade de ser utilizada por mulheres gestantes (Cicardi et al., 2011, Giavina-Bianchi et al., 2010; Lang et al., 2012). O Cinryze®, por exemplo, possui uma via de administração exclusivamente intravenosa, deve ser administrado o Cinryze® 1000 unidades a cada três ou quatro dias para a profilaxia contra ataques do AEH (Circadi et al., 2011). Dentre estes, o Berinert® é o mais amplamente utilizado.

Em relação ao tratamento em curto prazo, destina-se às pacientes que farão cirurgias eletivas, seja ela de pequena ou grande complexidade, ou procedimentos odontológicos. O tratamento é feito com a administração de mil ou dois mil unidades do concentrado de C1-INH. Em locais que não esteja disponível este medicamento, deve ser infundido o plasma fresco congelado, aproximadamente, seis horas antes do procedimento. Outra forma de fazer o tratamento em curto prazo é a utilização de andrógenos atenuados por cinco ou sete dias antes da cirurgia. Entretanto, deve estar sempre disponível medicamentos utilizados para crises agudas, especialmente, em cirurgias odontológicas ou que necessitam de intubação (Lang et al., 2012).

Outra forma de tratar o AEH consiste no tratamento das crises de edema seja pelo acometimento de vias aéreas, do trato digestivo ou edemas cutâneos periféricos, ou mais frequentemente associação desses sintomas. A opção de tratar a crise depende da associação de alguns fatores, entre os quais a gravidade, grau

de incômodo do paciente e disponibilidade da opção terapêutica no momento dos sintomas. Por exemplo, a presença de edema de vias aéreas superiores é um indicativo de alta gravidade, pois resulta em alto índice de mortalidade.

As opções terapêuticas que podem ser utilizadas no tratamento das crises são concentrado de C1-INH derivado do plasma (Berinert®, Cinryze®, Ceter®) ou recombinante (Rhucina®), inibidor de calicreína (Kalbitor®) e antagonista do receptor de bradicinina (Firazyr®) (Circadi et al., 2011; Giavina-Bianchi et al., 2010; Grumach, 2009).

A reposição do C1-INH pode ser feita por infusão endovenosa do concentrado de C1-INH (Berinert®, Cinryze®, Ceter®) que imediatamente elevam a quantidade desta enzima. Desta forma, o paciente responde após 30 minutos da administração. Vale ressaltar que este medicamento não está disponível no Brasil (Cicardi et al., 2012). Além desse concentrado, foi obtida através do leite de coelhos transgênicos uma proteína homóloga ao C1-INH, o C1-INH recombinante (Rhucina®), também administrada via endovenosa, com resposta em, aproximadamente, uma hora, no entanto, com uma meia-vida mais curta em relação ao C1-INH de humanos (Grumach, 2009). Uma alternativa ao uso do concentrado de C1-INH em países que não está disponível é a utilização do plasma fresco congelado. Esta terapia é utilizada no Brasil em larga escala, tratando com eficiência pacientes em crises agudas. No entanto, raramente resulta em piora da crise por, em sua composição normal, o plasma humano pode conter cininogênio de alto peso molecular que é precursor da bradicinina, principal mediador do edema no AEH (Giavina-Bianchi, 2010).

Foram desenvolvidas, também, terapias baseadas na inibição da produção de bradicinina (inibidor de calicreína – Ecalantide) e na inativação do seu receptor B2 pelo seu antagonista (Icatibanto). O ecalantide é um inibidor de protease que se liga à calicreína impedindo a produção da bradicinina. Possui uma meia-vida curta, sendo utilizado, portanto, apenas para o tratamento das crises agudas (Giavina-Bianchi et al., 2010; Grumach, 2009). Já o icatibanto possui uma alta afinidade pelo receptor de bradicinina 2. Desta forma, impede a ligação da bradicinina impossibilitando a geração dos efeitos mediados pela bradicinina (Boccon-Gibodet et al., 2012, Giavina-Bianchi et al., 2010). É administrado por via subcutânea com uma única injeção de 30mg, preferencialmente na região abdominal (Figura IV). O único

efeito secundário consistentemente registados por 90% de pacientes tratados é a dor local transitória, inchaço e eritema no local da injeção (Figura V). Este medicamento já está aprovado na Europa e EUA para auto-administração e para o tratamento de todos os ataques agudos. Vale ressaltar que no Brasil o icatibanto já está disponível e que o Serviço de Imunologia do C-HUPES foi pioneiro no uso dessa medicação no Brasil.



Figura IV. Administração do icatibanto .



Figura V. Reação à administração do ictibanto . (Ambulatório Prof. Magalhães Neto – HUPES)

III.7. Situações Especiais

Devido às limitações de uso das terapias profiláticas convencionais em pacientes pediátricos e em grávidas, o tratamento do AEH nessas populações ainda se constitui um desafio (Verdi et al., 2011). Em crianças, além de o diagnóstico ser realizado de forma tardia, quando realizado logo no surgimento das manifestações clínicas, deve-se ter cuidado com a introdução de medicamentos utilizados na profilaxia em longo prazo que causam riscos aos pacientes (Giavina-Bianchi, 2010; Grumach, 2009). A utilização dos andrógenos atenuados em crianças causa virilização precoce e um decréscimo nas taxas de crescimento (Banerji et al., 2008). O uso destes medicamentos somente é permitido quando o de primeira escolha, agente antifibrinolítico, não é suficiente (Giavina-Bianchi et al., 2010).

Na gravidez a manifestação dos sintomas do AEH pode variar desde o completo desaparecimento até a exacerbação dos sintomas. Um dado relevante é que uma gravidez prévia não deve ser referência para outra próxima gravidez. A fisiopatologia da doença neste período explica os ataques de maior gravidade no primeiro trimestre. Neste período os níveis de estrógenos estão mais altos quando comparados com uma mulher não grávida (Caballero et al., 2012). Dessa forma, níveis de pré-caliceína e a transcrição do Fator XII estão aumentados e há uma redução dos níveis de C1-INH (Grumach, 2009). Já no segundo trimestre, ocorre melhora dos sintomas. No terceiro trimestre a elevação dos níveis de estrógenos placentários e da prolactina, provavelmente, está relacionada com o aumento da frequência das crises agudas (Caballero et al., 2012). Apesar do trauma ser responsável por desencadear grande parte das crises do AEH, isso não se aplica ao trabalho de parto, cujo trauma raramente é responsável pelo edema (Caballero et al., 2012)

Em relação ao tratamento de uma paciente grávida portadora de AEH dependente de C1-INH, deve ser individualizado de acordo com o quadro clínico associado. O concentrado de C1-INH é a terapia mais segura, tanto como profilático em longo prazo, quanto para tratamento de crises agudas durante a gravidez e lactação. Entretanto, outras terapias podem ser indicadas de acordo com a condição fisiológica e social da paciente. Pacientes com gravidez de alto risco com história prévia de aborto espontâneo devem fazer o uso da terapia em longo prazo. Já o ácido tranexâmico (antifibrinolítico) deve ser indicado para pacientes cujo

concentrado de C1-INH não esteja disponível, porém com cuidado devido ao risco de trombose vascular (Grumach, 2009). Os andrógenos atenuados estão contraindicados durante a gravidez devido à possibilidade de atravessarem a placenta e alterar os caracteres sexuais do feto. Há também o plasma fresco congelado que só está indicado quando há indisponibilidade do concentrado de C1-INH e ineficiência do ácido tranexâmico (Caballero et al., 2012, Grumach, 2009).

Para o parto, a terapia adotada respeita o método de parto escolhido ou indicado. O parto natural é recomendado quando há uma equipe médica que tenha conhecimento sobre AEH, quando a gravidez não oferece complicações e, além disso, deve estar disponível o concentrado de C1-INH para qualquer eventualidade. Quando há risco iminente de complicação durante o parto, é recomendável o uso da terapia em curto prazo. No caso de um parto por fórceps deve ser utilizado o concentrado de C1-INH devido ao trauma causado pelo instrumento. Pacientes que tiveram complicações durante o parto devem ser monitorizados por 72 horas e tratado com concentrado de C1-INH, caso este seja necessário. No caso de uma cesariana, onde há traumas múltiplos, para evitar trauma endotraqueal causado pela intubação e edemas de vias aéreas superiores é recomendada uma anestesia peridural. Tanto a terapia em curto prazo, quanto o tratamento de crises agudas deve ser utilizado o concentrado de C1-INH (Caballero et al., 2012).

A lactação é outro período importante para pacientes grávidas portadoras de AEH. Nesse período o nível de prolactina está elevado e, conseqüentemente, elevando a frequência de crises agudas. Após este período, os níveis de prolactina regridem e o número de crises reduz. A terapia de escolha para as modalidades de tratamento em longo ou curto prazo e de crises agudas deve ser feita utilizando o concentrado de C1-INH (Caballero et al., 2012).

IV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

IV. 1. Seleção de indivíduos

Foram selecionados 29 pacientes atendidos no Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA, no período de maio de 2012 a janeiro 2013.

IV. 2. Critérios de inclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e laboratorial de AEH com deficiência do C1-INH, de qualquer idade, independente da gravidade e frequência dos sintomas.

IV.3. Critérios de exclusão

Foram utilizados como critérios de exclusão pacientes sem o diagnóstico laboratorial de AEH dependente de C1-INH e pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de AEH dependente de estrógeno.

IV. 4. Desenho do estudo e metodologia estatística

Trata-se de um estudo tipo corte transversal.

IV. 5. Métodos

Para a coleta de dados foi aplicado um questionário padrão (ANEXO II) mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO III), a fim de avaliar o tempo da doença, sintomas, características laboratoriais, dentre outros, durante o período maio/2012 a jan/2013.

IV. 6. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa *GraphPad Prisma* 5.0 (GraphPad Software Inc, EUA). Os resultados obtidos foram apresentados como média \pm desvio padrão (dp), mínimo e máximo. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas. Foram consideradas significantes todas as situações nas quais o nível descritivo de significância foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

IV. 7. Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos – UFBA, portanto, tendo como favorável o parecer deste mesmo comitê. PROTOCOLO: nº 09/2012 (ANEXO I).

V. RESULTADOS

V.1 Características demográficas e clínicas da população do estudo

A população do presente estudo foi composta por 29 pacientes, portadores de Angioedema Hereditário por deficiência do inibidor de C1 esterase, dentre os quais 17 (58,6%) correspondiam ao sexo feminino e 12 (41,4%) ao sexo masculino. Apenas seis pacientes apresentavam idade inferior a 18 anos, variando de 10 a 17 anos, e o limite superior de idade foi 63 anos. Não foram constatadas diferenças estatísticas quanto à idade entre os sexos (Teste *t* de Student; $p > 0,05$). Encontram-se, na tabela II, os valores (mínimo e máximo), média e desvio padrão referentes a esta análise.

Tabela II. Características demográficas

Sexo	N	Média de idade (\pm DP)	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Feminino	17	34,3(\pm 16,1)	10	63	0,1
Masculino	12	26,9(\pm 15,3)	11	59	

N: número de indivíduos; DP: Desvio Padrão

A média e desvio padrão, referentes à idade em que se observaram os sintomas iniciais da doença, foram $10,3 \pm 10,8$ anos e $8,8 \pm 13,8$ anos, nos indivíduos do sexo feminino e masculino, respectivamente. Destacam-se quatro pacientes, sendo 3 (17,6%) do sexo feminino e 1 (8,3%) do sexo masculino, os quais apresentaram a sintomatologia da doença no primeiro ano de vida.

No tocante ao intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico completo da doença, o tempo médio correspondeu a $17,9 \pm 14,1$ anos (sexo feminino) e $12,3 \pm 6,5$ anos (sexo masculino). A tabela III lista os valores de média e desvio padrão desta análise.

Tabela III. Características Cronológicas

	Feminino	Masculino
	Média (\pm DP)	Média (\pm DP)
INÍCIO DOS SINTOMAS	10,3(\pm 10,8)	8,8(\pm 1,8)
IDADE DIAGNÓSTICO	28,2(\pm 18,3)	22,1(\pm 15,4)
TEMPO DIAGNÓSTICO	17,9(\pm 14,1)	12,3(\pm 6,5)
TEMPO DOENÇA	24,0(\pm 13,8)	18,4(\pm 7,4)

Valores apresentados em idade (anos)

Além dos dados demográficos e tratamentos, foram analisadas as manifestações clínicas gerais dos pacientes. Dentre elas, 18 (36%) pacientes referiram sintomas subcutâneos, 15 (30%) sintomas gastrointestinais, 11 (22%) desconfortos respiratórios, 5 (10%) manifestações renais, apenas 1 (2%) paciente relatou cefaleia. Nenhum paciente apresentou sintomas cardíacos (Gráfico I).

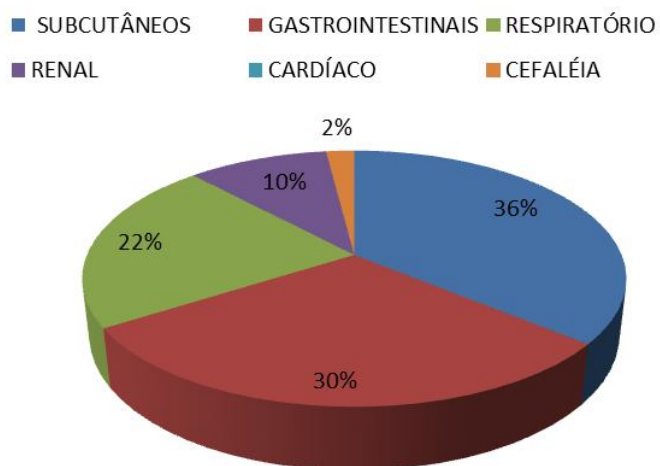


Gráfico I. Manifestações clínicas gerais do Angioedema Hereditário (AEH).

Quando tais manifestações clínicas foram avaliadas, segundo o sexo feminino, observaram-se manifestações subcutâneas (n=13; 37%), sintomas gastrointestinais (n=10; 29%), desconforto respiratório (n=7; 20%), problemas renais (n=4; 11%) e cefaleia (n=1; 3%). Nenhum paciente apresentou alterações cardíacas. O gráfico II ilustra a análise no sexo feminino.

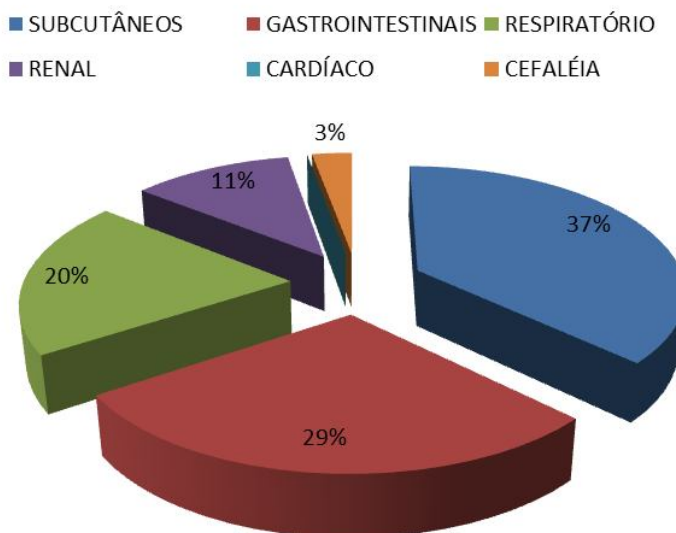


Gráfico II. Manifestações clínicas do Angioedema Hereditário (AEH) relacionadas ao sexo feminino.

Por sua vez, no sexo masculino, o número de pacientes com manifestações subcutâneas e sintomas gastrointestinais, isoladas, foi similar (n=5; 33%). 4 (27%) pacientes relataram desconforto e, não houve registro de casos de cefaleia e manifestações cardíacas (Gráfico III).

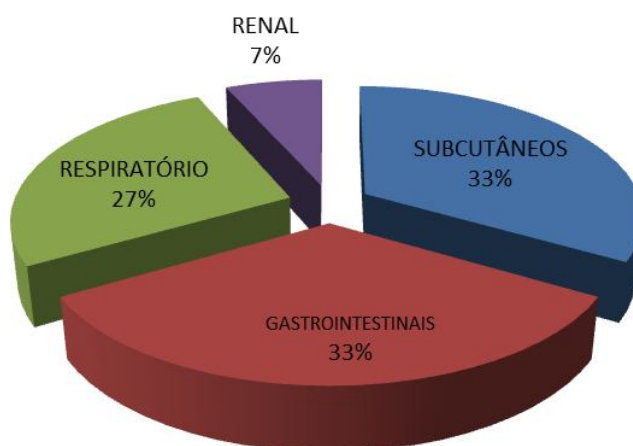


Gráfico III. Manifestações clínicas do Angioedema Hereditário (AEH) de acordo com o sexo (masculino).

V.2 Análise dos medicamentos utilizados

A análise dos medicamentos aplicados no tratamento profilático em longo prazo demonstrou que 77% dos indivíduos utilizam apenas o andrógeno atenuado danazol, 18% do anti-fibrinolítico ácido tranexâmico e 5% da terapia combinada Danazol /ácido tranexâmico (Gráfico IV).

■ DANAZOL ■ ÁCIDO TRANEXÂMICO ■ DANAZOL + ÁCIDO TRANEXÂMICO

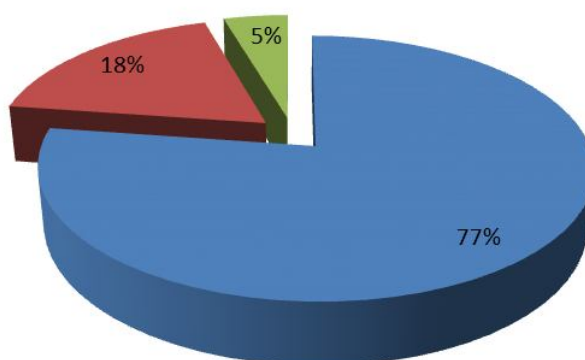


Gráfico IV. Medicamentos utilizados no tratamento, em longo prazo, do Angioedema Hereditário (AEH).

Para o tratamento das crises agudas, 50% dos pacientes fizeram uso apenas do plasma, 42% utilizam o inibidor do receptor de bradicinina, icatibanto associado ao plasma e, apenas 8%, fez uso do danazol (Gráfico V).

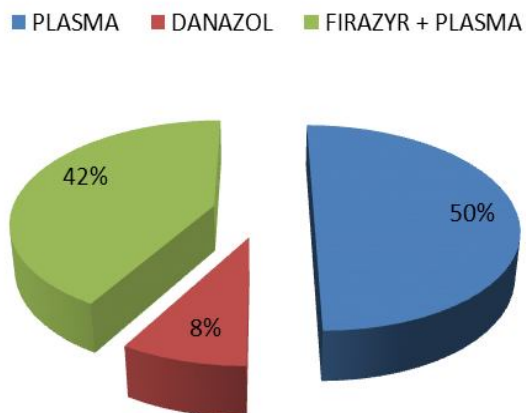


Gráfico V. Medicamentos empregados no tratamento de crise aguda de Angioedema Hereditário (AEH).

Além desses medicamentos citados, 76% dos pacientes fizeram o uso de medicamentos que contra-indicados ao tratamento das crises de edema, previamente ao diagnóstico correto (Gráfico VI).

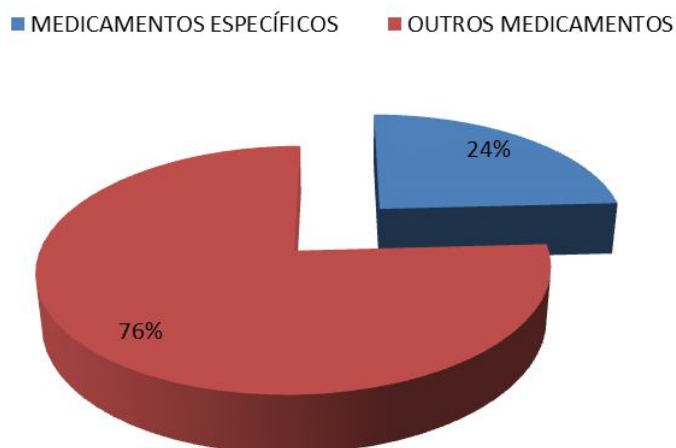


Gráfico VI. Utilização de medicamentos específicos versus inespecíficos para o Angioedema Hereditário (AEH).

Dentre os pacientes que foram tratados de maneira inadequada nas crises, 62% utilizaram uma combinação de anti-histamínico e corticosteroide, seguido de 24% de pacientes que apenas utilizaram anti-histamínicos e 14% apenas o corticosteroide (Gráfico VII).

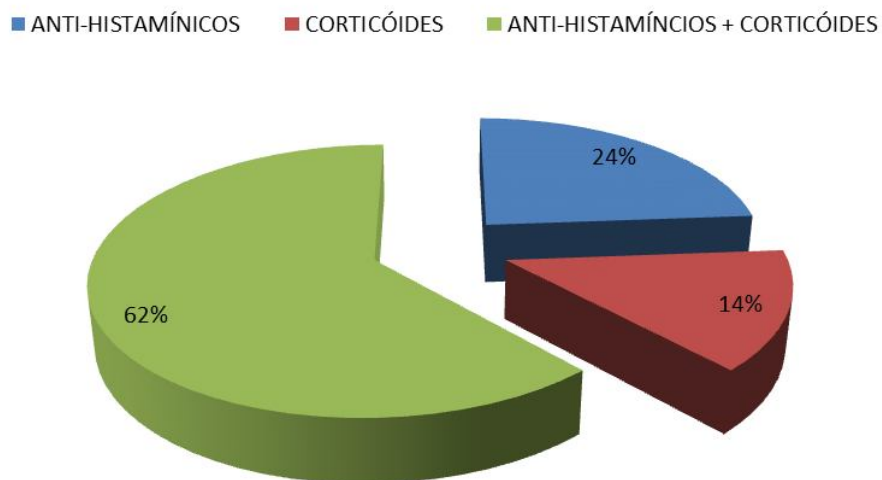


Gráfico VII. Medicamentos não específicos para o Angioedema Hereditário (AEH).

VI. DISCUSSÃO

Foi observado neste estudo que há uma predominância do número de mulheres (58,6%) em relação ao número de homens (41,4%), com média de idade, aproximadamente, 31,5 anos. Os dados deste trabalho estão de acordo com os dados da literatura (Grumach et al., 2012). Segundo Grumach et al (2012), estudo realizado no Brasil, 63% dos pacientes com AEH são do gênero feminino, com idade mediana 31,3 anos, variando entre 1 a 89 anos. O motivo da predominância do gênero feminino sobre o masculino encontra-se relacionada à ação dos hormônios sexuais femininos os quais reduzem a função do inibidor do C1-esterase, acentuando, dessa forma, as manifestações clínicas nas mulheres (Bouillet, 2010).

Na nossa casuística, a média de idade do início dos sintomas sugestivos de angioedema hereditário foi de 10 anos, similar aos dados descritos por Longhurst et al (2012). Entretanto, Grumach et al (2012) relata uma idade mediana para o início dos sintomas de 6,5 anos. De qualquer forma, trata-se de uma patologia que se inicia na infância, e enfatiza-se a necessidade de melhor conhecimento dessa patologia por parte dos médicos pediatras. Dessa forma, por ser uma doença rara e ainda desconhecida por muitos médicos, o período que compreende o início dos sintomas até o diagnóstico do angioedema hereditário é significativamente longo (Lang et al., 2012). Neste estudo, a idade média para diagnosticar a doença foi acima dos 20 anos para ambos os sexos. Grumach et al (2012), em sua casuística em vários estados do Brasil, encontrou uma média de 21 anos. De modo diferente, na Europa, essa média de idade é significativamente menor, ou seja, 8,3 anos (Lunn et al, 2012). Desta forma, a presença dos primeiros sintomas de angioedema na infância resulta no atraso diagnóstico provavelmente devido à ausência de suspeição clínica dessa patologia pelos profissionais de saúde. Outro fator que pode contribuir para o retardo no diagnóstico é que nessa faixa etária os sintomas são mais discretos e algumas vezes atípicos. Porém, muitos pacientes tinham manifestações típicas de angioedema hereditário na idade adulta, inclusive com vários casos na família, e não houve diagnóstico certamente pelo desconhecimento dessa patologia pelos profissionais de saúde.

O danazol foi o único hormônio masculino atenuado utilizado, correspondendo a 77% do tratamento profilático, seguido por ácido tranexâmico, um agente anti-

fibrinolítico (18%), e pela terapia combinada do danazol com ácido tranexâmico (5%). Apenas o danazol é disponibilizado em Salvador pelo SUS. Vale ressaltar que os dados foram obtidos após o diagnóstico. Antes do diagnóstico 76% destes pacientes fizeram uso de medicamentos não específicos para o AEH. Dentre eles, 62% utilizaram a terapia combinada de anti-histamínicos com corticosteroides. Isso reflete o desconhecimento médico do angioedema hereditário assim como do seu tratamento, pois o angioedema não é mediado por histamina e sim por bradicinina. Além disso, o uso de anti-histamínicos nesses casos demonstra que a principal suspeita diagnóstica em muitos desses pacientes era de angioedema de natureza alérgica, justificando o grande atraso de diagnóstico verificado anteriormente. Grumach et al (2012) verificou diferenças no tratamento profilático mais utilizado em diferentes locais do Brasil. Dessa forma, em São Paulo, observou que o danazol corresponde ao medicamento mais utilizado no tratamento profilático. Por sua vez, no Rio de Janeiro, se utiliza tanto o danazol quanto o ácido aminocaproico.

Na modalidade de tratamento para as crises agudas no Serviço de Imunologia do C-HUPES, o plasma foi utilizado em 50% dos pacientes, a terapia combinada de plasma com o icatibanto em 42% e apenas 8% dos pacientes utilizou o danazol para este tipo de tratamento. Vale salientar que o uso plasma como substituto do concentrado do C1-inibidor pode resultar na piora dos sintomas do angioedema, tendo em vista que o plasma contém mediadores que podem aumentar a formação de bradicinina (Zuraw, 2008). Além disso, o danazol não deve ser utilizado para as crises agudas, pois demora de dois a três dias para ter efeito clínico significativo, O uso dos medicamentos específicos para o tratamento de crises agudas é bastante limitado devido à sua pouca disponibilidade no Brasil. O concentrado do C1-inibidor não é disponível no Brasil. Segundo Baccon-Gibod et al (2012), o icatibanto, um inibidor específico dos receptores B2 da bradicinina, possui uma alta eficácia e segurança para os pacientes, além de ser administrado por via subcutânea na região abdominal. Desta forma, reduz custos, com internamentos, por exemplo, além de evitar o óbito e devolvendo a autonomia e qualidade de vida dos pacientes. Somado ao desconhecimento médico, o tratamento do AEH no Brasil constitui um desafio, vista a indisponibilidade dos principais medicamentos para o tratamento de crises agudas.

Neste estudo, foi possível comparar os achados clínicos gerais com a literatura. Trinta e seis por cento dos pacientes relataram manifestações subcutâneas, seguido

por relatos gastrointestinais (30%) e desconforto respiratório (10%). Esse mesmo padrão foi relatado por Grumach et al (2012), em São Paulo e Rio de Janeiro. Dentre os sintomas respiratórios apresentados, destaca-se o edema das vias aéreas superiores que constituem a principal causa de óbito nos pacientes com angioedema hereditário (Bork et al., 2012). Embora não descritos nesse estudo, vale salientar que, foram relatados pelos pacientes, três casos de óbitos por edema de glote no passado dentre familiares que ainda não possuíam diagnóstico de angioedema hereditário. Na nossa casuística, não houve relato de óbito após o diagnóstico dessa patologia, indicando a importância do correto acompanhamento nesses casos. Embora os sintomas gastrintestinais não resultem em óbito, podem levar a quadros muito intensos com dor abdominal forte, vômitos e quadro clínico sugestivo de abdome agudo e durarem até cinco dias com significativa morbidade (Bork et al., 2006) Embora se conheça a influência dos hormônios femininos na redução da função do inibidor de C1-esterase, quando comparadas isoladamente por gêneros, as manifestações obedecem ao padrão referenciado por Grumach et al (2012) onde não existem diferença.

O nosso estudo demonstrou que os pacientes portadores de angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1 esterase acompanhados nos Serviço de Imunologia do C-HUPES iniciam os sintomas de forma precoce, porém com diagnóstico tardio. Além disso, o impacto que essa patologia pode ter na vida desses pacientes, particularmente se não diagnosticados e não adequadamente tratados, indicam a necessidade de melhor conhecimento do angioedema hereditário pelos profissionais de saúde.

VII. CONCLUSÕES

1. O AEH acomete principalmente as mulheres e os pacientes acompanhados no Serviço de Imunologia do C-HUPES foram diagnosticados tardiamente.
2. O danazol é o medicamento de escolha para a profilaxia a longo prazo do AEH. Isso se deve a sua eficácia e a sua facilidade no acesso aqui no Brasil.
3. Os medicamentos específicos para o tratamento de crises agudas ainda são de difícil acesso, visto que apenas o icatibanto é liberado para o uso aqui no Brasil.
4. O AEH deve fazer parte do diagnóstico diferencial de quadros de angioedema cutâneos associados a sintomas abdominais e respiratórios, principalmente quando existe história familiar.

VIII. SUMMARY

BACKGROUND: Hereditary angioedema (HAE) with C1-esterase inhibitor deficiency is an autosomal dominant disease. It is a rare condition with an estimated frequency from 1:10,000 to 1:150,000 in the general population. Its clinical marks are recurrent edema, abdominal pain and, less often, upper airways edema. The main triggering factors are trauma, emotional stress, surgical and dental procedures and infections. In most of the cases, there is a hereditary pattern. Larynx edema is the first cause of death. It is frequently underdiagnosed and, as a consequence, undertreated.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical features of AEH patients who were admitted to the Immunology Service of the Professor Edgar Santos University Hospital by defining their demographic features, the average age when they are diagnosed, time taken until diagnosis, the clinical features and the treatment.

METHODS: In order to gather the data, a standard survey was applied to evaluate the duration of the disease, clinical features and treatment.

RESULTS: 29 AEH patients were studied, 17 female and 12 male. Ages ranged from 10 to 63 years and the median age was 31.5 years. Most of the patients (65.5%) first developed the symptoms before ten years old. The average diagnosis age, however, was 26 years old. The main drugs used for treatment were antihistamines, corticosteroids, danazol, tranexamic acid and icatibant.

CONCLUSION: The time between the first symptoms to the diagnosis is relatively long, likely due to subdiagnosis. Treatment, as consequence, was usually non-specific. In addition, access to specific drugs remains a challenge, given the fact that, within all drugs for hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency, only one is available in Brazil.

Key words: 1 Edema Hereditary 2- deficiency of protein

IX. ANEXOS

ANEXO I

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Angioedema Hereditário no Brasil: Implementação do Diagnóstico Clínico Laboratorial.

Pesquisador Responsável Régis de Albuquerque Campos

Data da Versão 01/02/2012

Cadastro 09/12

Data do Parecer 20/04/2012

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

Registro de casos já diagnosticados, registro de casos novos, estabelecimento de diagnóstico laboratorial, avaliação clínico-laboratorial de familiares de pacientes afetados, diagnóstico molecular.

Sumário do Projeto

O projeto é um estudo multicêntrico, tipo coorte transversal e coorte, que visa oferecer condições laboratoriais para o diagnóstico definitivo da doença. Para tanto serão estabelecidos centros de referência para exames laboratoriais e também serão estimuladas áreas de pesquisa para o esclarecimento da fisiopatologia da doença. O Angioedema Hereditário é uma doença autossômica dominante que se caracteriza pelo edema que acomete principalmente o tecido subcutâneo, trato respiratório e digestório. Corresponde a aproximadamente 2% dos pacientes com angioedema e a complicação mais temida é o edema de glote, causa de óbito por asfixia em 25-40% dos pacientes não tratados. No Brasil, até poucos anos atrás, havia relatos de cerca de 50 casos identificados. Estima-se que de 4000 a 20000 indivíduos sejam portadores da doença, porém, as condições para seu diagnóstico ainda são restritas. Com o objetivo de ampliar a identificação destes pacientes, os autores propõem a implantação de um projeto para oferecer condições laboratoriais para o diagnóstico definitivo da doença.

Critérios de inclusão: Pacientes de ambos sexos, com suspeita diagnóstica de angioedema hereditário, ou seja, aqueles que apresentarem edema recorrente, cutâneo ou de órgãos internos sem resposta ao uso de anti-histamínicos, corticóide e adrenalina. Com história familiar positiva ou negativa para angioedema hereditário.

Critérios de exclusão:

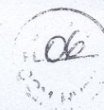
Pacientes que apresentarem angioedema de causa conhecida que não seja de origem hereditária.

Assim que os pacientes suspeitos de Angioedema Hereditário forem selecionados, será proposta a coleta de sangue para a realização dos testes laboratoriais de diagnóstico. Após consentimento, será feita coleta de 4 ml de sangue total para as dosagens de C1INH, avaliação funcional de C1INH, dosagem de C4 e C1q. Simultaneamente será realizada a coleta de 2 ml de sangue em tubo de hemograma com a finalidade de extrair DNA, caso seja necessário o estudo molecular para diagnóstico. Estes procedimentos serão feitos nos familiares suspeitos da doença (AEH).

Avaliação dos dados:

Será realizada uma planilha com os dados clínicos laboratoriais dos pacientes, expressando os resultados em percentuais.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	



Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 150 Na Instituição 30
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	02.2012
Data de término prevista	09.2013
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Doação privada
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O projeto de pesquisa cumpriu todos os requisitos da Resolução CNS 196/96.

• O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto no sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Projeto Aprovado.


 ROBERTO BADARO, MD PHD

Coordenador CEP

CHUPES

Página 2/2
Versão 01/2004

Recebido
em 09/05/2012

ANEXO II

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Nome: _____ Prontuário: _____

DN: _____ Idade: _____ Naturalidade: _____

Raça: _____ Sexo: _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

e-mail: _____

Cadastrado na Associação de AEH: sim não

Local de diagnóstico: _____

Serviço de Seguimento Clínico _____

Médico responsável pelo atendimento _____

Quadro clínico:

Idade início sintomas: _____

Pródromos: sim _____ não _____ quais ? _____

Tempo de doença: _____

Frequência: 2x/mês 1x/ mês semanal 1x cada 2 meses < 4x/ano

outros _____

Idade de confirmação de doença: _____

Localização dos sintomas:

Subcutâneo: mãos face pés todo m.superior todo m. inferior

lábios pálpebra língua pescoço genitais

outros (especificar) _____

Gastrointestinal: dor epigástrica náuseas vômitos distensão abdominal

diarreia sangramento intestinal pâncreas cirurgia abdominal Líquido na cavidade abdominal

Respiratório edema de laringe dispnéia mudança de voz outro _____

Renal dificuldade para urinar outro _____

Cardíaco especificar _____

Cefaléia descrever _____

Artralgia Artrite Outros especificar _____

Duração das crises: 1 dia 2 dias 3-5 dias 5 dias

Intensidade das crises: leve moderada grave

tratamento em casa atendimento médico

necessidade de hospitalização: enfermaria quantas vezes? _____

permanência em emergência quantas vezes? _____ UTI quantas vezes? _____

procedimentos invasivos

Tratamento das crises hidratação analgésico sedação ácido tranexâmico

ácido ϵ aminocaproico danazol oxandrolona plasma inibidor de C1esterase

inibidor do receptor de bradicinina outro _____

Fatores desencadeantes: trauma estresse alimento anovulatório

ciclo menstrual ato sexual gestação bebida alcoólica

Drogas: quais ? _____

Outros: _____

Faz uso de anti-hipertensivos: quais _____

Cirurgias: laparotomia dentária ortopédica adenoidectomia

amigdalectomia outras _____

Gestação: sim não evolução: _____

Outras doenças: _____

História Familiar sim não grau de parentesco: _____

Falecimento por AE sim não grau de parentesco: _____

Parentes em tratamento por AE sim não grau de parentesco: _____

Outros _____

Heredograma familiar? sim (anexar) não

Tratamento profilático sim não

ácido tranexâmico dose: _____ tempo: _____ efeitos colaterais: _____

realiza exames de controle? Quais? _____

ácido ε aminocaproico dose: _____ tempo: _____ efeitos colaterais: _____

realiza exames de controle? Quais? _____

danazol dose: _____ tempo: _____ efeitos colaterais: _____

realiza exames de controle? Quais? _____

oxandrolona dose: _____ tempo: _____ efeitos colaterais: _____

realiza exames de controle? Quais? _____

plasmadose: _____ frequência: _____ indicação: _____ efeitos colaterais: _____

inibidor de C1 esterase dose: _____ frequência: _____ indicação: _____ efeitos colaterais: _____

inibidor do receptor de bradicinina (Firazyr) dose: _____ frequência: _____ indicação: _____ efeitos colaterais: _____

outro _____

Diagnóstico Laboratorial

Exame	Data (dd/mm/aa)	resultado	normal
C4			
Dosagem C1INH			
C1INH funcional			
CH50			
C3			
C1q			
Imunoelektroforese			
IgG			
IgM			
IgA			

ANEXO III

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Angioedema Hereditário no Brasil: Implementação do Diagnóstico Clínico-laboratorial

Dezembro de 2011

Os Ambulatórios especializados de Imunologia da Faculdade de Medicina do ABC, da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade Federal da Bahia estão desenvolvendo uma pesquisa com o objetivo de realizar o diagnóstico clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de Angioedema Hereditário. O Angioedema Hereditário é uma doença rara que os filhos herdam dos pais. O Angioedema Hereditário se caracteriza pelo aparecimento de inchaço na pele principalmente no rosto, mãos, pés e órgãos genitais. O inchaço também atinge os órgãos internos como intestinos, pulmão e laringe. Os pacientes com Angioedema Hereditário nascem com defeito numa proteína presente normalmente no sangue, o Inibidor de C1 esterase, que controla vários sistemas do nosso organismo como os Sistemas Complemento, Coagulação, Fibrinólise e da Cinina- Calicreína o que leva ao aparecimento dos inchaços. Os responsáveis pela pesquisa são Dra. Anete Sevciovic Grumach (ABC), Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle (UFRJ) e Dr. Regis de Albuquerque Campos (UFBA). Este estudo propõe-se a realizar as dosagens e estudos funcionais da proteína deficiente (inibidor de C1 esterase) e de outras proteínas que poderiam auxiliar no diagnóstico diferencial de outras doenças (C4, C1q). Para estes testes é necessária a coleta de 4 mL de sangue total. O(A) Sr(a) não tem obrigação de contribuir para este estudo e sua recusa não ocasionará em prejuízo no atendimento médico. A proposta de coleta de sangue é feita aos participantes com a finalidade de diagnosticar a doença. Se você concordar em participar desta pesquisa, serão coletadas as amostras de sangue em uma única ocasião. Como em qualquer coleta de sangue pode haver desconforto local, necessário para o diagnóstico da doença. Não haverá ressarcimento das despesas com transporte ou outras despesas, já que o(a) participante comparece de livre e espontânea vontade para a consulta médica e exames complementares. Em nenhum momento seu nome será divulgado em publicações, relatórios, ou em quaisquer outros meios de comunicação, sendo, portanto, o resultado desta pesquisa confidencial. Este estudo prevê benefícios diretos para você, pois, disponibilizará os exames de diagnóstico laboratorial da doença. Os resultados dos exames serão dados aos pacientes assim que disponíveis. Para o esclarecimento de eventuais dúvidas, entrar em contato com: Dra. Anete Grumach (11) 49937477 ou Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle (21) 96363335 ou Dr Regis de Albuquerque Campos (71) 9967-3738/3237-7353

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr _____, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável por essa pesquisa deveremos rubricar todas as folhas desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e assinar à última.

ATENÇÃO: TCLE entregue em duas vias, sendo uma para o pesquisador e outra para o responsável legal do paciente.

Nome do pesquisador: Régis de Albuquerque Campos

Endereço: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos / Serviço de Imunologia – 5º andar –
Telefone: 71-3237-7353; e-mail: regisacampos@gmail.com

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES– 1º andar, tel: 3283-8043- e-mail: cep.hupes@gmail.com.

Salvador, de de 20__

Nome do sujeito da pesquisa (ou responsável legal da pesquisa)

Assinatura do sujeito da pesquisa(ou responsável legal da pesquisa)

Data: __/__/__

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Data: __/__/__

X. REFERÊNCIAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, 5ª ed.,564p.

Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angio-oedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114(3):S51–131.

Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206-15.

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 Asth*. 2008;100(5):S20 -29.

Boccon-Gibod I, Bouillet LL Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(3):303-7.

Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):92-7.

Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B. 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 Asth Immunol*. 2008; 629-37.

Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010,6(1):17.

Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjökander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, De Carolis C, Frank M, GooiJh, Longhurst H, Martínez-Saguer I, Nielsen Ew, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N. C-1-INH Deficiency Working Group International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308-20.

Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L.. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic edema. *Lancet*. 2001;358:1695-6.

Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120;713-22.

Furlanetto-Junior V, Giassi KS, Neves F, Zimmermman AF, Castro GRW, Pereira, IA. Angioedema adquirido autoimune de difícil controle em paciente com lupus eritematoso sistêmico. *Rev Br Reumatol*. 2010;50:102-106.

Giavina-Binchi P, França AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, Valle SO, Rosário NA, Solé, D. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. *Rev Br Alerg Immunopatol*. 2010;33(6):241-52.

Grumach AS. Angioedema Hereditário. São Paulo: Editora de Projetos Médicos Ltda, 2009.

Jerrold HL, Faha DJ, Freiburger R. Hereditary Angioedema: Current and Emerging Treatment Options. *Intern Anesth Res Society*. 2010;10(5):1271-80

Kaplan, AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:193-204

Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, Maurer M, Weber R, Zuraw B; *International consensus on hereditary and acquired angioedema*. *Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):395-402.

Longhurst H, Cicardi M. *Hereditary angio-oedema*. *Lancet*. 2012;379(9814):474-81.

Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(1):11-7.

Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:975-82.

Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angio-oedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(4):498-503.

Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*. 1965;148:957-8.

Tanno Lk, Pinto Lh, Motta A, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Hereditary Angioedema: Clinical Characteristics and Outcome of 36 Patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119 (1S):S275.

Valle RS, França AT, Campos RA, Grumach AS. Angioedema hereditário. *Rev Bras Alerg. Immunopatol*. 2010;33:80-7.

Verdi M, Shaker M. An Update on Hereditary Angioedema. *Advanced Emergency Nursing J*. 2011;33(2):163-78.

Zuraw BL. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1)2:S13-8.