

Universidade Federal de Minas Gerais

Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos

Efetividade do Uso de Andrógenos Atenuados no
Tratamento do Angioedema Hereditário: 10 anos de
Acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiências
Primárias do Hospital das Clínicas – UFMG

Belo Horizonte

2013

Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos

Efetividade do Uso de Andrógenos Atenuados no
Tratamento do Angioedema Hereditário: 10 anos de
Acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiências
Primárias do Hospital das Clínicas – UFMG

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2013

Santos, Fernanda Gontijo Minafra Silveira.

S237e Efetividade do uso de Andrógenos Atenuados no tratamento do
Agioedema Hereditário [manuscrito]: 10 anos de acompanhamento no
ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas -
UFMG. / Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos. - - Belo Horizonte:
2013.

80f.: il.

Orientador: Jorge Andrade Pinto.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

AUTORIDADES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Débora Márques de Miranda - Suplente
Ana Cristina Simões e Silva -Titular
Benigna Maria de Oliveira - Suplente
Eduardo Araújo de Oliveira -Titular
Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Suplente
Ivani Novato Silva –Titular
Juliana Gurgel - Suplente
Jorge Andrade Pinto – Titular
Helena Maria Gonçalves Becker - Suplente
Marcos José Burle de Aguiar –Titular
Roberta Maia de Castro Romanelli - Suplente
Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana –Titular
Cláudia Regina Lindgren - Suplente
Suelen Rosa de Oliveira – Discente Titular
Izabel Vasconcelos Barros Poggiali – Discente Suplente



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
epg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Jorge Andrade Pinto, Cristina Miuki Abe Jacob e Alexandre Rodrigues Ferreira aprovou a dissertação de mestrado intitulada: **“EFETIVIDADE DO USO DE ANDRÓGENOS ATENUADOS NO TRATAMENTO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: 10 ANOS DE ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UFMG”** apresentada pela mestranda **FERNANDA GONTIJO MINAFRA SILVEIRA SANTOS** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 13 de março de 2013.

Prof. Jorge Andrade Pinto

Orientador

Prof^a. Cristina Miuki Abe Jacob

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpng@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **FERNANDA GONTIJO MINAFRA SILVEIRA SANTOS** nº de registro 2011659773. Às dez horas do dia **treze de março de dois mil e treze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"EFETIVIDADE DO USO DE ANDRÓGENOS ATENUADOS NO TRATAMENTO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: 10 ANOS DE ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UFMG"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Jorge Andrade Pinto, após dar conhecimento aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Jorge Andrade Pinto - Orientador

Instituição: UFMG

Indicação: aprovado

Profª. Cristina Miuki Abe Jacob

Instituição: USP

Indicação: APROVADA.

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Instituição: UFMG

Indicação: Aprovado

Pelas indicações a candidata foi considerada aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 13 de março de 2013.

Prof. Jorge Andrade Pinto - Orientador

Profª. Cristina Miuki Abe Jacob

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Profª Ana Cristina Simões e Silva /Coordenadora

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profª. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho àqueles que são essenciais em minha vida, aos que amo como a ninguém mais e sei que também sou amada por eles, gratuitamente.

Rô, papai, mamãe e mim, essa vitória também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus a presença e força constante em todos os momentos.

Ao meu orientador, Dr. Prof. Jorge Andrade Pinto, por me guiar nessa jornada.

À equipe de Imunologia HC-UFMG: Juliana, Gustavo, Lílian, Tiago, Bruna e Lívia, pela ajuda no manejo dos nossos pacientes e, principalmente, à Luciana, fonte incomparável de entusiasmo.

Aos queridos mestres: Prof^a. Benigna, Prof. Marcos Vasconcelos, Prof. Alexandre Rodrigues, Prof^a. Rachel Fernandes, Prof. Cássio Ibiapina e Prof. José Augusto Rubim, tenho em cada um de vocês exemplos admiráveis, maravilhosos médicos e professores.

Aos pacientes, que são fonte de aprendizado e a real motivação desse trabalho.

Aos meus estimados alunos, vocês me fazem querer aprender sempre mais.

À Dé, Jô, Taitors, Ka, meninas PED, Custelas e demais amigos, que continuam sempre amigos, apesar dos momentos de ausência impostos pelo caminho.

Pai, mãe e Gu (MIM), sei que só consegui traçar toda essa trajetória por causa de vocês. Obrigada pelo colo, carinho e cuidados infinitos. Aos meus afilhados Ana Júlia e João Gabriel, a vida é mais doce com vocês.

A toda família Gontijo, Minafra, Silveira, Mendes e Santos sempre na torcida para que eu cresça cada dia mais.

Rô, sou muito agradecida por você fazer parte da minha vida. Obrigada por sua amizade, paciência, companheirismo e amor. Sou ainda mais feliz ao seu lado, amo você.

EPÍGRAFE

*“Standing outside the fire
Standing outside the fire
Life is not tried, it is merely survived
If you're standing outside the fire*

*There's this love that is burning
Deep in my soul
Constantly yearning to get out of
control
Wanting to fly higher and higher
I can't abide
Standing outside the fire”*

Garth Brooks

*“ Um bom médico trata a
doença. Mas um grande
médico trata a pessoa com a
doença.”*

*Sir William Osler
(médico que descreveu o
Angioedema Hereditário em 1888)*

RESUMO

INTRODUÇÃO: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença de natureza imprevisível, dolorosa, limitante e potencialmente fatal. O desafio torna-se ainda maior quando lidamos com o desconhecimento da doença e a falta de acesso a tratamentos adequados. Andrógenos atenuados constituem o tratamento mais amplamente disponível na prevenção dos ataques de angioedema em nosso meio.

OBJETIVOS: Descrever a efetividade e os efeitos colaterais do tratamento a longo prazo com andrógenos atenuados nos pacientes portadores de angioedema hereditário em acompanhamento no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Especificamente, descrever a frequência das crises antes e depois do início de tratamento com danazol, os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes em uso dessa medicação a longo prazo e a aceitação da medicação por parte dos pacientes.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo coorte observacional com pacientes diagnosticados com AEH acompanhados no HC-UFMG, que foram avaliados clínica e laboratorialmente e submetidos a um questionário padronizado. A partir das informações obtidas, foi montado um banco de dados. Foi realizada uma análise descritiva dos dados que foram expressos através de medidas de tendência central e de dispersão, de acordo com o tipo de variável. As variáveis contínuas que apresentavam coeficientes de variação maior do que 0,5 foram expressas através de mediana e intervalo interquartil 25-75% (IQ). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio-padrão (DP). Foram estudadas variáveis como frequência e gravidade dos sintomas antes e após o uso de danazol, os efeitos colaterais associados ao uso do mesmo e a aceitação da medicação pelos pacientes.

RESULTADOS: Foram avaliados 61 pacientes com diagnóstico de AEH. O tempo máximo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 60 anos, com

mediana 12 (IQ 4 - 26). Desses pacientes, 45 (73,8%) fizeram uso contínuo de danazol, 5 (8,2%) utilizaram apenas durante as crises e 11 (18%) nunca fizeram uso da medicação. Após o início da terapia a longo prazo, foi observada mediana de 0,28 (IQ 0 - 1,2) crises por ano e 18 (40%) pacientes tornaram-se completamente assintomáticos. O benefício foi observado também na redução da gravidade das crises, com diminuição da necessidade de internações para 8 (13,1%) dos pacientes, comparado com 54 (88,5%) antes do início do acompanhamento. Os efeitos colaterais associados ao uso da medicação foram observados em 35 (77,8%) dos pacientes sob uso contínuo. As alterações mais expressivas foram o ganho de peso em 29 (64,4%) dos pacientes, alterações menstruais em 18 (56,2%), dislipidemia em 19 (65,5%) e alterações de função hepática 8 (27,6%) entre os que fizeram exames complementares. A aceitação da medicação foi considerada boa ou muito boa por 32 (71,1%) dos pacientes e em nenhum deles foi necessária a suspensão da medicação devido a efeitos colaterais.

CONCLUSÕES: O desconhecimento sobre a doença é importante, dado refletido no tempo de diagnóstico, postergando a instituição da terapia adequada. O danazol é necessário para o tratamento de grande parte dos pacientes e apresenta benefícios bem descritos. Há efeitos colaterais relevantes associados ao uso da medicação, o que aumenta a necessidade de utilização da mínima dose eficaz. A aceitação da medicação pelos pacientes é considerável, possivelmente pela melhor qualidade de vida adquirida com o tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: angioedema hereditário, tratamento, andrógenos atenuados, danazol, efeitos colaterais.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema (HAE) is a painful, unpredictable, limiting and potentially fatal disease. The challenge becomes even greater when we deal with the lack of knowledge about the disease and therefore the lack of adequate treatments. Attenuated androgens are the most widely available treatment in the prevention of angioedema attacks in our midst.

OBJECTIVES: To describe the effectiveness and side effects of the long-term treatment with attenuated androgens in patients diagnosed with HAE who are monitored in the Primary Immunodeficiency Ambulatory at Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Specifically, to describe the frequency of the crisis before and after the treatment with danazol, its side effects in patients using this medication in long-term prophylaxis and their acceptance of the medication.

METHODS: An observational cohort study was conducted with patients diagnosed with HAE and monitored at HC-UFMG. They were evaluated clinically and in laboratory and then submitted to a standardized questionnaire. The collection of data was assembled into a database and a descriptive analysis of it was performed. The data was expressed through measures of central tendency and dispersion, according to the variable type. Continuous variables that showed variation coefficients greater than 0.5 were expressed as median and interquartile range 25-75% (IQ). Continuous variables with normal distribution were expressed as average and standard deviation (SD). Variables such as frequency and severity of symptoms before and after danazol, side effects associated with its use and the acceptance of the medication by the patients were studied.

RESULTS: 61 patients diagnosed with HAE were evaluated. The maximum time between beginning of the symptoms and the diagnosis was 60 years, with median of 12 years (IQ 4-26). From these patients, 45 (73.8%) made continuous use of danazol, 5 (8.2%) used only during the crisis and 11 (18%)

never used the medication. After the beginning of the long-term treatment, a median of 0.28 (IQ 0 – 1,2) crisis per year was observed and 18 (40%) patients became totally asymptomatic. The benefit was also observed in the reduction of the severity of the crisis, with a decrease in the need of hospitalization to 8 (13.1%) of these patients, compared with 54 (88.5%) before they were monitored. The side effects associated with the use of the medication were observed in 35 (77.8%) patients submitted to long-term use. The most expressive alterations were weight gain in 29 (64.4%) patients, menstrual irregularities in 18 (56.2%), dislipidemia in 19 (65.5%) and liver function's alterations in 8 (27.6%) among those patients who did complementary exams. The acceptance of medication was considered good or very good by 32 (71.1%) patients and none of them had to discontinue using the medication because of its side effects.

CONCLUSIONS: The lack of knowledge about the disease is an important issue, as this reflects in the time taken before the diagnosis, delaying the use of appropriate therapy. Danazol is necessary in the treatment of most patients and its presents well described benefits. There are relevant side effects associated with the use of this medication, which increases the need to use the minimal effective dose. The acceptance of the medication by the patients is considerably high, possibly due to an improvement in the quality of life gained during the treatment.

KEYWORDS: hereditary angioedema, treatment, danazol, side effects, attenuated androgens.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de Literatura

- Figura 1 – Algoritmo para o diagnóstico dos angioedemas. 28
- Figura 2 – Vias controladas pelo Inibidor de C1 e local de ação das medicações. 35

Resultados

- Figura 1 – Derivação da população estudada. 57
- Gráfico 1 - Número de pacientes de acordo com a dosagem (mg) utilizada de danazol (mínima, máxima, atual). 61
- Gráfico 2 – Número de eventos/ano por paciente de acordo com o tempo de uso de danazol. 62
- Gráfico 3 – Número de pacientes e porcentagem de ganho de peso após início de danazol a longo prazo. 64
- Gráfico 4 – Número de crianças e adolescentes por desvio-padrão de índice de massa corporal por idade nas curvas da Organização Mundial de Saúde. 65
- Gráfico 5 – Presença de alterações laboratoriais relacionadas ao uso ou não de danazol. 66
- Gráfico 6 – Prevalência de alterações laboratoriais observadas nos pacientes em uso a longo prazo de danazol. 67
- Gráfico 7 – Aceitação da medicação (danazol) pelos pacientes em uso a longo prazo. 68

LISTA DE TABELAS

Revisão de Literatura

Tabela 1 – Classificação do AEH.	25
Tabela 2 – Diagnóstico laboratorial de AEH. Comparação entre os níveis dos componentes do complemento e as formas de angioedema.	27
Tabela 3 – Orientação de tratamento nas crises agudas.	30
Tabela 4 – Comparação entre as modalidades terapêuticas para o angioedema hereditário.	37
Tabela 5 – Frequência (%) de efeitos colaterais associados a uso de andrógenos atenuados - comparação entre estudos.	42

Resultados

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da UFMG (n=61).	58
Tabela 2 – Características sobre a gravidade do quadro clínico antes do diagnóstico e/ou uso de medicação profilática.	59
Tabela 3 – Medicções utilizadas por pacientes com AEH e percepção pessoal de resposta por momento de uso.	60
Tabela 4 – Efeitos colaterais observados em pacientes em uso contínuo de danazol(%).	63
Tabela 5 – Frequência (%) de efeitos colaterais associados ao uso de andrógenos atenuados - comparação entre estudos.	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Andrógenos atenuados
AEA	Angioedema adquirido
AEH	Angioedema hereditário
AEH I	Angioedema hereditário tipo I
AEH II	Angioedema hereditário tipo II
AEH III	Angioedema hereditário tipo III
AT	Ácido tranexâmico
C1-INH	Inibidor de C1
C1-INH CPH	Inibidor de C1 concentrado de plasma humano
C1-INH R	Inibidor de C1 recombinante
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTRDIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infectoparasitárias
DP	Desvio-padrão
GEAB	Grupo Espanhol de Estudo do Angioedema mediado por Bradicininina
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IDP	Imunodeficiência primária
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IQ	Intervalo interquartil 25-75%
mg	Miligrama
n	Número
NS/NI	Não sabe/Não informa
PA	Pressão arterial
PCP	Profilaxia a curto prazo
PLP	Profilaxia a longo prazo
SC	Subcutâneo
TCA	Tratamento de crise aguda
TQT	Traqueostomia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1. INTRODUÇÃO	21
2.2. FISIOPATOLOGIA	22
2.3. CLASSIFICAÇÃO E GENÉTICA	24
2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	25
2.5. TRATAMENTO	29
2.5.1. Tipos de tratamento	29
2.5.1.1. Profilaxia a longo prazo	29
2.5.1.2. Profilaxia a curto prazo	29
2.5.1.3. Tratamento das crises agudas	30
2.5.2. Medicamentos disponíveis	31
2.5.2.1. Andrógenos atenuados	31
2.5.2.2. Concentrado de C1-INH	31
2.5.2.3. Agentes antifibrinolíticos	32
2.5.2.4. Plasma fresco congelado	33
2.5.2.5. Antagonista do receptor B2 de bradicinina	33
2.5.2.6. Inibidor de calicreína	34
2.5.2.7. C1-INH recombinante	34
2.5.3. AEH III	36
2.5.4. Tratamento em crianças	36
2.5.5. Tratamento em mulheres e durante gestação e parto	36
2.6. O USO DE ANDRÓGENOS ATENUADOS	38
2.7. CONCLUSÕES	43
2.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
3. OBJETIVOS	53
3.1. OBJETIVO GERAL DA PESQUISA	53
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DA PESQUISA	53
4. MATERIAIS E MÉTODOS	54
4.1. DESENHO DO ESTUDO	54
4.2. LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	54

4.3.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	55
4.4.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	55
4.5.	TÉCNICA, INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO	55
4.6.	ASPECTOS ÉTICOS	56
5.	RESULTADOS	57
5.1.	DISCUSSÃO	69
5.2.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
6.	CONCLUSÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	76
7.	ANEXOS	77
7.1.	ANEXO 1 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	77
7.2.	ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	80

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética caracterizada por edemas recorrentes que acometem, principalmente, membros, face e trato gastrointestinal. Os edemas intestinais são dolorosos e, nas demais localizações, são desfigurantes, além de serem ameaçadores à vida quando acometem a laringe. Em um estudo realizado por BORK et al., ficou evidenciado que 50% dos pacientes já apresentaram pelo menos um ataque de edema laríngeo em toda a vida^{1,2}.

Apesar de considerada rara, estima-se até 18.000 casos no Brasil, sendo 2.000 apenas em Minas Gerais. No entanto, a doença continua largamente subdiagnosticada no país, com poucas centenas de casos identificados³.

A frequência e gravidade dos ataques são reduzidos pela ingestão oral de profilaxia como os andrógenos atenuados (AA) ou ácido tranexâmico (AT) e por infusão venosa regular de inibidor de C1 concentrado de plasma humano (C1-INH CPH)^{4,5}. No entanto, a profilaxia não exclui completamente o risco de ataques¹ e, em muitos pacientes, o uso dessas medicações não é apropriado devido às contraindicações e/ou à falta de eficácia^{4,6,7}.

O acesso imediato ao tratamento das crises aguda é necessário a todos os pacientes. A realidade atual inclui longas horas de viagem até os centros de referência para obtenção desse tipo de tratamento e a possível não priorização de pacientes com AEH em pronto-atendimentos. A maioria dos profissionais de saúde desconhece a doença e sua terapêutica, ficando, então, relutantes em tratar precocemente os sintomas ou tratam de maneira errônea. Isso leva a um atraso no tratamento e, conseqüentemente, risco de falha deste e tempo mais demorado de recuperação. Mesmo os pacientes, devido a essa dificuldade, são relutantes em procurar auxílio médico, aumentando ainda mais o absenteísmo nas atividades e elevando, inclusive, o risco de morte⁴.

Apesar de os andrógenos atenuados reduzirem o número de crises na maioria dos pacientes, os efeitos adversos são com frequência considerados maiores que os benefícios por muitos pacientes, que negam, então, seu uso⁸.

Os recursos terapêuticos disponíveis para AEH, principalmente no Brasil, ainda não são satisfatórios e suas limitações criam uma necessidade clínica não atendida. A medicação profilática disponível tem eficácia geralmente boa, mas expõe os pacientes a um risco significativo de efeitos colaterais. O tratamento de mulheres grávidas e crianças é ainda mais difícil. Andrógenos podem interferir na maturação sexual normal e os efeitos nos fetos são desconhecidos. Os efeitos virilizantes dos andrógenos, apesar de relativamente modestos, são uma questão significativa para a maioria das mulheres².

O AEH é uma doença de natureza imprevisível, dolorosa, limitante e potencialmente fatal. O desafio torna-se ainda maior quando lidamos com o desconhecimento da doença e a falta de acesso a tratamentos adequados. Ainda há poucos estudos mostrando o real impacto da doença e de seu tratamento sobre a vida cotidiana desses pacientes. Questão já levantada por Sir Willian Osler (1849-1919), como a arte de tratar o paciente de maneira personalizada.

O propósito desse estudo foi descrever a efetividade da terapia com andrógenos atenuados no pacientes com AEH, observar os efeitos colaterais associados a esse tratamento a longo prazo e expor como os pacientes sentem-se em relação à medicação. Como resultado, o estudo tem a intenção de reforçar o conhecimento sobre AEH e reduzir o impacto da doença e do tratamento na vida desses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. INTRODUÇÃO

Em 1882, QUINCKE descreveu uma série de pacientes que apresentavam edemas recorrentes, principalmente de extremidades, mas também em face e mucosas, podendo causar dor abdominal e até asfixia⁹. Em 1888, OSLER estudou 5 gerações de uma família com 22 pacientes que apresentavam as características clínicas da doença, definindo, assim, o caráter hereditário da mesma, denominada na época de Edema Angioneurótico^{10,11}. No entanto, apenas anos depois conseguiu-se descrever a fisiopatologia da doença¹². Quando teve início a compreensão das ações enzimáticas da cascata do complemento, do sistema de contato, dos fatores que aumentavam a permeabilidade vascular e da ausência de um inibidor desse sistema, chamado Inibidor de C1 (C1-INH)^{11,13}. Posteriormente, então, a doença passou a ser chamada Angioedema Hereditário.

Atualmente, o AEH tem a fisiopatologia bem descrita e ocorre secundário a um defeito do complemento e do sistema de contato, sendo a bradicinina o principal mediador da vasodilatação^{14,15,16}. Apesar do defeito da cascata do complemento, o fenótipo clínico não cursa com predisposição a infecções, embora existam associações com doenças autoimunes^{12,17,18}.

A prevalência do angioedema induzido por bradicinina é desconhecida. Estima-se que ocorra em 1:10.000 a 1:50.000 habitantes, sem diferenças na incidência entre gêneros e raças¹⁹⁻²¹. A doença tem herança autossômica dominante, descrita em 1917 por Crowder e Crowder¹⁴.

Em 1972, SHEFFER, A. e FRANK, M. mostraram o uso benéfico da terapia com antifibrinolíticos no tratamento do AEH^{22,23}. Em 1976, foi demonstrado o efeito profilático de derivados de testosterona na prevenção das crises^{5,24}. O crescente estudo sobre a doença levou a grandes avanços na terapêutica, como o concentrado de C1-INH e, mais recentemente, a descoberta de novas medicações, muitas ainda não disponíveis no Brasil.

De acordo com um grupo espanhol de estudo de angioedema, GEAB, a doença é mal conhecida por médicos, fato observado globalmente, o que leva a um retardo no diagnóstico e no tratamento, principalmente nas urgências^{19,20}. Chegando a ser descrita uma mortalidade de 30 a 56% devido a asfixia quando não tratada²⁵.

O AEH apresenta um grande impacto social e econômico aos pacientes. Além de se ausentarem de atividades de trabalho e lazer, são submetidos a vários procedimentos até o diagnóstico e ainda permanecem sob constante risco de morte devido a imprevisibilidade da doença, resultando inclusive em outros problemas, como depressão. A doença traz uma série de desafios, como realizar diagnóstico mais precocemente, tratar as crises de maneira mais eficaz e otimizar o tratamento para evitar tanto as crises de angioedema como suas consequências.

2.2. FISIOPATOLOGIA

O sistema complemento fornece defesa inata contra patógenos e auxilia na imunidade humoral. É constituído por proteínas plasmáticas e de membrana que funcionam em cascata, onde um componente ativa o seguinte, causando amplificação da resposta. Essas proteínas interagem através de três vias: Clássica, Alternativa e das Lectinas. As maiores funções do complemento são opsonização, lise de bactérias, promoção de resposta inflamatória aguda, ativação de fagócitos, quimiotaxia, solubilização de complexos imunes e controle da reação inflamatória^{26,27}.

O controle preciso do sistema complemento é essencial devido a sua capacidade de proinflamação e destruição celular. O objetivo da regulação é prevenir dano tecidual e ativação das proteínas de fase aguda, com consumo desnecessário das mesmas, lesão de células normais e indução de respostas inflamatórias exacerbadas²⁸.

Em 1962, LANDERMAN et al. estudaram pacientes com AEH e sugeriram que a geração de cininas no organismo deveria ser mal regulada e que os pacientes teriam um defeito genético em um inibidor da calicreína, aumentando a permeabilidade vascular^{13,29}. No mesmo ano, foi definida uma proteína que controlava a atividade da proteína C1 do complemento, denominada C1-INH. Logo após, foram observados baixos níveis da mesma nos pacientes com AEH em um estudo com 3 famílias²⁹⁻³¹.

O C1-INH é um dos principais mecanismos regulatórios da cascata do complemento. É uma glicoproteína plasmática descoberta anteriormente, em 1957 por Ratnoff e Lepow, que tem como função inibir a serina protease, ligando-se a proteínas C1r e C1s do complemento e paralisando a ativação da via clássica. Também pode agir inativando MASP, inibindo a ativação da via das lectinas; dificulta a ativação da via alternativa, ligando-se a C3b, que é impedido de ligar ao fator B³²; além de inibir o fator XIIa, resultando em inibição do sistema de coagulação, do sistema fibrinolítico e do gerador de cininas³³⁻³⁶.

Na ausência da inibição feita pelo C1-INH, ocorre ativação ampliada de todo sistema complemento. A ativação de C1 por complexos imunes não é adequadamente controlada e ocorre clivagem aumentada de C4 e C2^{19,29,37,38}. O principal mediador da formação de edema em pacientes com angioedema hereditário é a bradicinina. O C1-INH é o principal regulador do sistema de contato, incluindo a calicreína e o fator XII da coagulação, e ambos, quando ativados, podem promover a formação aumentada de bradicinina^{19,32,38}. Com C1-INH deficiente, há geração de fator XIIa, com aumento da enzima ativa da calicreína que resulta em liberação excessiva de bradicinina^{19,39}. Na ligação da bradicinina com seu receptor no endotélio vascular, há um aumento da permeabilidade vascular, com extravasamento de água e plasma e formação de edema^{19,33,34,36,40}.

Qualquer fator que ative o sistema de contato pode aumentar a produção de bradicinina e piorar a frequência e a gravidade das crises de angioedema^{19,29}. Medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) reduzem o catabolismo da bradicinina, aumentando seu nível plasmático¹⁹. O estrogênio pode interferir nas vias de produção e degradação das cininas, que também levaria a um aumento de bradicinina, além do aumento de receptores 2 da mesma^{19,41,42}.

No caso do AEH sem alterações do C1-INH, tipo III, uma mutação no gene do fator XII, presente em algumas famílias, facilitaria a ativação inapropriada do mesmo⁴³. Além disso, já foram descritas, alterações em enzimas degradadoras de bradicinina, piorando os sintomas do angioedema¹⁸. Além do próprio hormônio estrogênio que tem relação estreita nos casos de AEH III¹⁹.

2.3. CLASSIFICAÇÃO E GENÉTICA

Há dois tipos bem definidos de AEH e um terceiro tipo foi recentemente descrito, mas ainda com limitação de dados. No tipo I, há um defeito quantitativo, com baixos níveis protéicos e funcionais de C1-INH, geralmente entre 20 e 30% do normal⁹, abrangendo 80-85% dos casos^{19,36,44}. No tipo II, descrito em 1965⁴⁵, apesar de níveis antigênicos normais ou aumentados de C1-INH, há um defeito funcional, com atividade protéica reduzida, acometendo 15% dos casos^{12,18,19,36,44,46}.

O AEH é uma doença autossômica dominante, com penetrância incompleta, e os indivíduos afetados são heterozigotos para mutações que resultam ou na falta de expressão do inibidor de C1 ou na síntese da proteína não funcionante¹⁹. O gene do inibidor de C1 está localizado no braço longo do cromossomo 11 (q12-q13.1)^{19,39,44,47,48}. Já foram descritas centenas de mutações no gene do inibidor de C1 para os tipos I e II^{39,44}. Elas podem alterar tanto a integridade da estrutura, quanto a habilidade da proteína no reconhecimento de proteases^{46,49}. Aproximadamente 25% dos pacientes não tem histórico familiar de angioedema, representando mutações *de novo*^{19,39,44,50,51}. A deficiência de C1-INH não resulta em sintomas de angioedema em todos os indivíduos afetados¹⁸.

No AEH III, denominado Angioedema Hereditário com C1-INH normal, o mediador do edema ainda não foi identificado, mas devido as semelhanças clínicas ao tipo I e II, os estudos indicam que a bradicinina também seja o maior responsável^{19,41}. Foram identificadas 2 mutações localizadas no mesmo *locus* 5q33-qter do fator Hageman ou fator XII da coagulação^{19,48}. No entanto, nem todos os pacientes com AEH III tem essas mutações^{19,43}. Polimorfismos na codificação da aminopeptidase P e na enzima conversora de angiotensina, ambas degradadoras de bradicinina, também já foram descritas¹⁸. Esse tipo expressa-se principalmente em mulheres e, frequentemente, está associado a aumento do estrogênio circulante⁴⁸. Os três tipos de AEH estão sumarizados na tabela 1.

O angioedema adquirido (AEA) é um importante diagnóstico diferencial do AEH. É caracterizado por baixos níveis de C1-INH e de C1q e ausência de história familiar¹⁹. Há dois tipos de AEA descritos, um por aumento do catabolismo de C1-INH, muito

associado a doenças linfoproliferativas, e outro devido a presença de anticorpo anti-C1-INH^{19,52,53}. A descrição dos mesmos não faz parte do objetivo do presente estudo.

Tabela 1 – Classificação do AEH.

Tipo	Defeito
Tipo I – Quantitativo	Diminuição da síntese do inibidor de C1
Tipo II – Funcional, qualitativo	Diminuição da função do inibidor de C1
Tipo III – Sem deficiência de C1-INH	Níveis e função do inibidor de C1 normais
	A – Dependente de estrógeno ou associado a estrógeno
	B – mutação do fator XII
	C – idiopático

Adaptado de GIAVINA-BIANCHI, P. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do AEH. Rev Bras Alerg Immunopatol, v. 33, n. 6, p. 241-252, 2010.

2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O AEH é caracterizado por crises de edema de pele e submucosa, não pruriginoso, que acomete mais frequentemente vias aéreas superiores, face, extremidades e trato digestivo^{20,29,31,36,39,47,51}. Podem também ocorrer manifestações raras como cefaléia, edema cerebral, retenção urinária e outros^{39,54}. O acometimento de vias aéreas pode resultar em asfixia e consequente óbito^{29,47}. Os ataques de dor abdominal são causa frequente de internação devido ao quadro de dor intensa, levando inclusive a laparotomias desnecessárias^{29,36,39,44,47}. Além de extremamente dolorosa, este tipo de crise também é ameaçadora a vida, já que pode evoluir para choque hipovolêmico em 4% dos pacientes¹⁸. A dor abdominal pode ser manifestação isolada em até 21% dos casos, levando a um maior atraso no diagnóstico¹⁹. A frequência e gravidade das manifestações clínicas não tem relação aos níveis plasmáticos de C1-INH^{29,39,55}. Alguns desses pacientes podem ter manifestações esporádicas ou mesmo ser assintomáticos como curso natural da doença^{1,20}.

Poucos casos são descritos antes do 1º ano de vida, mas a maioria apresenta sintomas ainda na primeira década de vida^{36,39,44,56}. GRUMACH, A.S. et. al.

descreveram mediana de 7 anos para início de sintomas no Brasil³. BORK et al. observaram que pacientes com início precoce (antes dos cinco anos de idade) têm do dobro de crises quando comparado com pacientes que iniciaram os sintomas mais tardiamente (após os 15 anos)^{39,44}. A presença de história familiar reforça o diagnóstico, mas sua ausência não exclui o mesmo, já que pode não ocorrer em 25% dos casos. Portanto, testes genéticos não são necessários para confirmação do diagnóstico, principalmente nos AEH I e II^{14,21}.

O AEH III tem sintomas muito parecidos, mas com crises menos frequentes e, apesar de início um pouco mais tardio (2ª década de vida), tem história familiar mais marcante e maior ligação com sexo feminino, com associação nítida com o hormônio estrógeno^{43,54}. As manifestações clínicas são amplamente variadas, o que aumenta a chance de pacientes portadores assintomáticos na população⁴³.

Os ataques duram cerca de 48 a 72 hs, podendo durar até 5 dias, e podem ser desencadeados por vários fatores como trauma, estresse, menstruação, entre outros^{19,29,36,39,47,57}. Algumas medicações podem desencadear crises como contraceptivos orais e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)¹⁸. Há descrições de eritema serpinginoso como manifestação prodrômica, mas o quadro de urticária torna improvável o diagnóstico de AEH^{2,14,39,54}.

A história clínica é o maior preditor do diagnóstico de AEH. Então, indivíduos com história clínica e/ou familiar devem ser investigados^{14,54,56}. A triagem inicial deve ser realizada com dosagem de C4, que devido ao consumo desse pela permanente ativação da cascata do complemento, encontra-se normal apenas em 2-5% dos pacientes intercrise^{36,51,58,59}. Concomitante a esse, deve-se realizar dosagem quantitativa de C1-INH, seguidos da dosagem qualitativa ou funcional do mesmo^{51,54}. O diagnóstico é elaborado utilizando o algoritmo sugerido por Bowen, T. et al, presente no Consenso Internacional de 2010^{58,60}(figura 1).

A dosagem de C3 é desnecessária e só deve ser solicitada na suspeita de AEA e/ou doenças autoimunes, quando também é esperada a redução de C1q^{19,54}. Nos pacientes com AEH com C1-INH normal, tipo III, não há alteração laboratorial de nenhum dos exames descritos e não há, até o momento, nenhum exame específico que confirme o diagnóstico^{39,43,61}. O que torna necessária a presença de história

familiar ou observação de mutações no gene do fator XII da coagulação, lembrando que casos esporádicos provavelmente existam, apesar de ainda não descritos^{41,43}. A tabela 2 sintetiza o diagnóstico laboratorial do AEH e de seus tipos com a comparação entre os níveis dos componentes do complemento.

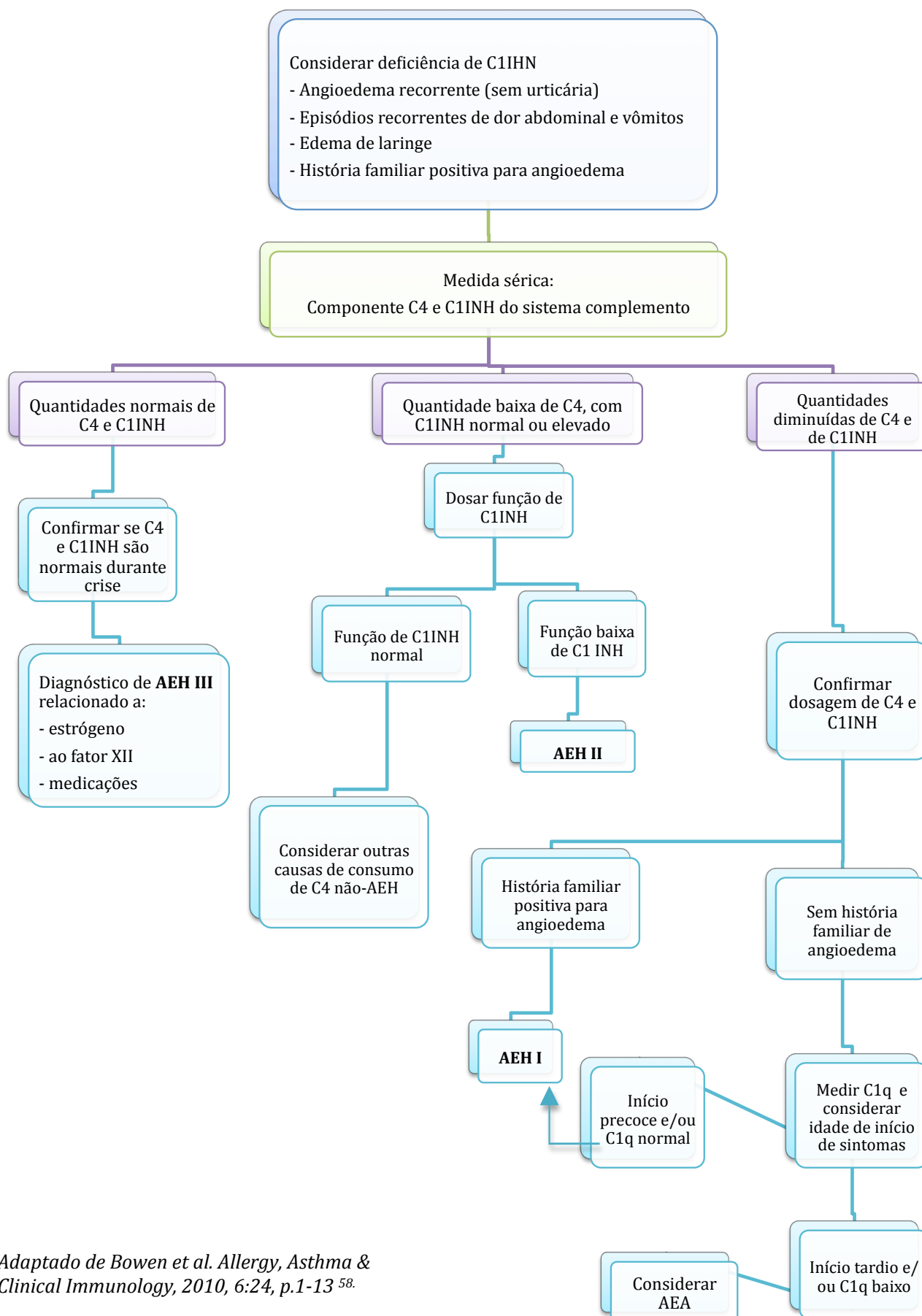
Crianças com história familiar de AEH devem ser triadas aos 6 e 12 meses de idade¹⁵. Os exames feitos antes desse período pode levar a resultados falsos-positivos, devido a uma baixa quantidade de C1-INH em neonatos, própria da idade¹⁵. Essa recomendação é adequada pelo fato de o diagnóstico precoce poder prevenir de forma relevante a morbimortalidade³⁹.

Tabela 2 – Diagnóstico laboratorial de AEH. Comparação entre os níveis dos componentes do complemento e as formas de angioedema.

Tipo de	Componentes do Complemento				
	C4	C1 -INH	C1-INH funcional	C1q	C3
Tipo I	Baixo	Baixo	Baixo	Normal	Normal
Tipo II	Baixo	Normal/Elevado	Baixo	Normal	Normal
Tipo III	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
AEA	Baixo	Normal/Baixo	Baixo	Normal/Baixo	Normal/Baixo

Adaptado de GIAVINA-BIANCHI,P. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do AEH. Rev Bras Alerg Imunopatol, v. 33, n. 6, p. 241-252, 2010.

Figura 1 – Algoritmo para o diagnóstico dos angioedemas.



2.5. TRATAMENTO

As medicações utilizadas no tratamento dos angioedemas secundários a quadros alérgicos (antihistamínicos, corticóides e epinefrina) tem pouco ou nenhum efeito nos angioedemas por deficiência de C1-INH^{02,25,39,51,62,63}. A ineficácia também é observada nos AEH tipo III⁴³. Isso é resultante ao não envolvimento da histamina na patogênese da doença, e sim de mediadores como a bradicinina^{25,29}.

Devido a alta morbimortalidade da doença, o tratamento cuidadoso das crises e a prevenção delas é essencial para o manejo dos pacientes⁰². O cuidado com os pacientes com AEH envolve educação, evitar possíveis desencadeantes (traumas, infecções e medicações) e planejamento nos ataques agudos, além da profilaxia dos mesmos^{02,53,64}. O número de eventos por ano não prediz a gravidade do próximo evento ou ainda se o primeiro ou próximo evento será um edema de vias aéreas⁵⁸.

2.5.1. Tipos de tratamento:

O tratamento de pacientes com diagnóstico de AEH é baseado no tratamento das crises e em profilaxia a curto e longo prazo^{36,58,60,63}.

2.5.1.1. Profilaxia a longo prazo

Tem como objetivo a redução tanto da frequência, quanto da gravidade das crises^{02,25,51,53,54,63}. É indicada em pacientes que tenham crises graves mais de uma vez por mês ou tenha limitação importante das atividades ou já tiveram ataques laríngeos^{14,58,65,66}. Sua prescrição também leva em consideração as medicações disponíveis nas crises e acessibilidade a serviços de emergência^{02,51,53,58,63,64}.

2.5.1.2. Profilaxia a curto prazo

Pacientes que serão submetidos a procedimentos que podem desencadear crises, como manipulação dentária, endoscopia ou intubação orotraqueal são candidatos à esse tipo de profilaxia^{02,51,53,63,65}. O tipo recomendado varia de acordo com o procedimento, a susceptibilidade do paciente e medicações disponíveis para crises⁶⁴. Podem ser indicados andrógenos atenuados, antifibrinolíticos, plasma fresco congelado e concentrado de C1-INH, sendo os dois últimos reservados para manipulações maiores^{25,53}.

2.5.1.3. Tratamento das crises agudas

O tratamento das crises vai depender da gravidade das mesmas. Tem como objetivo evitar a mortalidade, reduzir a duração e gravidade e evitar os impactos negativos das crises⁶⁷. Quando ocorre apenas edemas periféricos, não há necessidade de tratamento, mas os andrógenos podem reduzir a duração do evento⁵³. O envolvimento das vias aéreas superiores pode demandar uma intubação profilática para evitar traqueostomia de urgência. Nas crises abdominais que evoluem com dor intensa, podem ser necessários antiespasmódicos e analgésicos potentes. Em ambos há indicação de reposição de C1-INH⁵³. Adrenalina tem sido usada, mas com benefícios limitados e transitórios^{02,58}. Não há estudo comparativo entre as drogas disponíveis para o tratamento das crises agudas^{63,67,68}. A tabela 03 mostra a orientação do tratamento nas crises agudas de acordo com a parte do corpo acometida.

Tabela 3 – Orientação de tratamento nas crises agudas.

Orientação	Edema cutâneo		Crise abdominal	Edema laríngeo
	Outros, exceto face e pescoço	Face e pescoço		
Observação (resolução espontânea)	+/-	-	-	-
Concentrado de C1-INH, Icatibanto ou Ecallantide.*	+/-	+	+	+
UTI, intubação/traqueostomia	-	-	-	+

Adaptado de BOWEN, T., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, v. 6, n. 24, 2010⁵⁸.

** Se medicações não disponíveis, pode-se lançar mão de Plasma fresco congelado.*

2.5.2. Medicamentos disponíveis:

2.5.2.1. Andrógenos atenuados

Os derivados da testosterona fazem parte de um dos tratamentos mais antigos utilizados para a doença. Além de aumentar a produção hepática de C1-INH, acredita-se que há ação no aumento de uma enzima que inativa cininas, aumentando os níveis séricos do inibidor e de C4^{02,53,64,69}. Tem grande disponibilidade em todo o mundo e boa efetividade na profilaxia a curto e longo prazo, o que aumenta a escolha desse agente^{44,66}. É a medicação indicada para profilaxia a longo prazo pelo Ministério da Saúde no Brasil⁷⁰ e é uma das terapias mais utilizadas no tratamento do AEH tipo III também⁴³.

A dose de danazol necessária é variável e pessoal²⁹. O tratamento pode ser iniciado com altas doses e reduzido progressivamente até a menor dose eficaz ou iniciar com baixas doses e aumentar até o necessário^{53,58,63}. O objetivo é atingir a menor dose eficaz²⁰. Devido a demora para o início do efeito, os andrógenos não são devidamente eficazes nas crises^{02,39,51,53,54}. Tem indicação bem estabelecida também na profilaxia a curto prazo, utilizando altas doses alguns dias antes e imediatamente após o procedimento cirúrgico^{51,63}.

Sugere-se monitoramento constante dos pacientes em uso de danazol devido aos efeitos colaterais da medicação^{44,65,66}, principalmente em mulheres e em crianças⁶⁷. O uso em mulheres grávidas e em crianças é contra-indicado em países da Europa e Estados Unidos, já que há medicações mais seguras disponíveis para esses pacientes^{4,14,65,71}. Nesses países, é indicado em crianças apenas quando há crises ameaçadoras à vida, sem controle com outras medicações^{39,72}. Sendo as principais alterações associadas ao uso da medicação: aumento do peso, virilização, alterações lipídicas, entre outras^{02,29,66}. Por se tratar do propósito desse estudo, os andrógenos atenuados serão melhores caracterizados à frente.

2.5.2.2. Concentrado de C1INH

O concentrado de C1-INH (C1-INH CPH) é um purificado, concentrado de um pool de plasma humano^{67,73}. É administrado por via endovenosa e pode ser usado na

profilaxia a longo e curto prazo. Sendo a medicação de escolha durante a gravidez^{58,64,67,71}. É primeira linha de tratamento na Europa e no Canadá há décadas^{29,39,44,58}. Essa medicação é de custo elevado e ainda não está disponível no Brasil.

GRANT, J.A. et al. observaram eficácia em 98% dos pacientes que receberam a medicação para profilaxia de procedimentos dentários e médicos⁶⁴. O uso a longo prazo pode ser feito tanto com infusões em intervalos regulares ou “de acordo com a demanda” (ao primeiro sinal de crise), também considerado profilaxia devido ao manejo a longo prazo^{66,73,74}. O uso em intervalos regulares pode levar a uma resistência a terapia⁷⁵. Nas duas maneiras há estudos mostrando a segurança da medicação^{36,66,73}. A eficácia desse tratamento, tanto para profilaxia a curto e longo prazo, quanto em crises agudas, já foi demonstrada desde 1980^{31,76,77}.

Em um estudo que avaliou a auto-administração “de acordo com a demanda”, o tempo de início resposta teve média de 40 minutos após o início dos sintomas e foi observado o efeito positivo mesmo em pacientes refratários às outras medicações profiláticas^{64,74,78}. Outros estudos chegam a descrever completa resolução dos sintomas em 01 hora após a infusão da medicação⁷⁹. Eles mostram redução tanto da gravidade quanto da duração dos sintomas, melhorando a qualidade de vida, absenteísmo no trabalho e nas demais atividades⁰⁴. Esse tipo de tratamento é utilizado há anos em países europeus e foi testado inclusive em crianças e mulheres grávidas com sucesso^{04,74,80,81}.

Os efeitos colaterais da medicação incluem cefaléia, febre e reações alérgicas. Há um potencial risco de transmissão de doenças infecciosas com a medicação, mas, nos estudos realizados há mais de 20 anos, não foi observado nenhum caso de transmissão viral^{63,68}. Apesar disso, recomenda-se sorologias periódicas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e Hepatite C^{64,82}.

2.5.2.3. Agentes antifibrinolíticos

Atuam inibindo tanto a ativação de plasmina, quanto na conversão de plasminogênio na mesma, poupando C1-INH^{22,44,64,65}, evitando a formação de bradicinina⁶⁶. Também são medicações utilizadas na profilaxia a curto e longo prazo da doença. Apesar de

ter menos efeitos colaterais quando comparados aos andrógenos, sua ação também é menos eficaz^{44,51,58,65,67,83}. Sendo o uso indicado em crianças e com uso restrito em mulheres grávidas^{39,53,67,72}. Pode ser utilizado em grávidas, quando o concentrado de C1-INH não estiver disponível⁷¹. Eles não modificam os níveis de C4 ou de C1-INH como os andrógenos atenuados⁰².

O uso do Ácido Tranexâmico (AT) como profilaxia a curto prazo foi retirado do Consenso Internacional de 2010 devido a não confiabilidade como com o concentrado de C1-INH e com andrógenos⁶⁴.

Há risco potencial de trombose no uso contínuo da medicação, apesar de ainda não quantificada a real incidência⁵³. Dispepsia é um dos efeitos colaterais mais comuns, além de mialgia, rabdomiólise e deterioração da retina^{39,44,58}. O monitoramento da medicação deve ser feito com exames oftalmológicos periódicos e laboratoriais: creatinina fosfoquinase (CK) e função renal e hepática a cada 6 meses^{44,64,65}.

2.5.2.4. Plasma fresco congelado

É indicado para uso em crises e nas profilaxias a curto prazo^{29,51}. Há reposição tanto de C1-INH, quanto de demais fatores do complemento²⁹. Já foi amplamente utilizado e tem resultado eficaz. No entanto, pode ser perigoso em alguns pacientes devido a potencial formação de bradicinina secundária a clivagem de cininogênio, também infundido junto ao plasma^{02,25,39,44,62}. É escolhida nas crises quando não estão disponíveis as medicações de primeira linha, como o concentrado de C1-INH^{44,63}.

Como é um derivado de sangue, também tem potencial risco de transmissão de infecções, mas é obtido de doador único, diferentemente do C1-INH CPH.

2.5.2.5. Antagonista do receptor B2 de bradicinina

Chamado Icatibanto, o antagonista sintético tem alta afinidade pelo receptor B2, competindo com a bradicinina pelo mesmo e inibido a progressão dos sintomas^{63,67,78,84,85}. Foram feito estudos em crises de angioedemas moderadas a graves, mostrando benefício do uso do mesmo quando comparado com placebo e ácido tranexâmico^{44,62,86}.

Nas crises cutâneas e abdominais, há eficácia demonstrada na melhora dos sintomas iniciais, no alívio completo do edema e na necessidade de medicação de resgate⁸⁷. BORK, K., et al. demonstraram uma redução de até 97% no tempo de alívio dos sintomas nas crises quando comparado a pacientes não tratados⁸⁸.

Como a aplicação do Icatibanto é subcutânea, pode ser facilmente utilizado como auto-aplicação⁶³. As reações adversas mais comuns associadas ao uso da medicação são reações leves no local de aplicação^{58,63,67}.

Seu uso ainda é limitado devido ao elevado custo e não tem indicação como profilaxia devido sua meia-vida curta⁶⁶. O uso em crianças ainda não é liberado devido a falta de estudos comprovando sua segurança em menores de 18 anos de idade^{44,63}.

2.5.2.6. Inibidor de Calicreína

Trata-se de um inibidor da calicreína, recombinante do plasma, geneticamente modificado, denominado Ecallantide^{44,63}. Essa medicação inibe a produção de bradicinina, por ligar-se à calicreína, inativando-a ^{44,62}. Apesar de ter experiência limitada quando comparado ao concentrado de C1-INH, também é considerado primeira linha no tratamento de ataques angioedema laríngeos. Ainda é indisponível no Brasil. Também não tem indicação como profilaxia devido a meia-vida curta, como o Icatibanto⁶⁶.

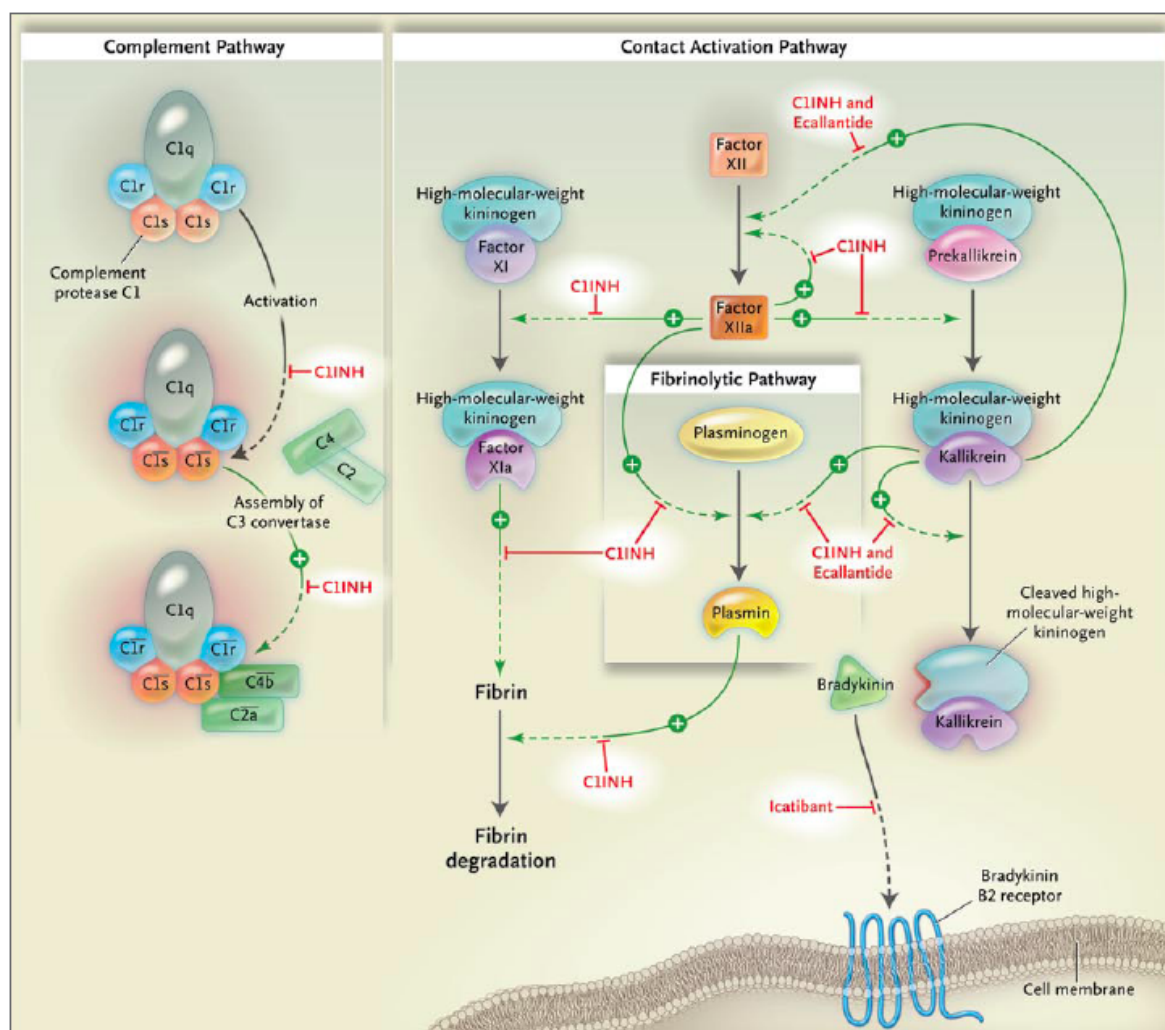
As reações adversas mais comuns do inibidor de calicreína variam de transitórias a moderadas, como cefaléia, náusea e diarreia⁷⁹. Já foram descritas reações anafiláticas com o uso da medicação⁶³.

2.5.2.7. C1-INH recombinante

É uma das mais novas terapias disponíveis para AEH. Trata-se de um C1-INH recombinante (C1-INH R) produzido em leite de coelhos transgênicos^{44,58}. Foi desenvolvido para ser alternativa ao concentrado de C1-INH derivado de plasma. ZURAW, B. et al. descreveram uma resposta de 93% para melhora dos sintomas em 4 horas⁸⁹. Estudos fase 1 e 2 mostraram segurança e eficácia no tratamento de crises de AEH^{78,79}. Mas, devido a meia-vida curta, provavelmente será ineficaz para profilaxia⁴⁴.

As vias do complemento e do sistema de contato e onde cada medicação age no tratamento do AEH estão ilustradas na figura 2. A ilustração mostra a via clássica do complemento, onde o C1 protease é ativado, formando o complexo C4b2a, conhecido como C3 convertase. A ativação do sistema de contato é demonstrada com vestígios de fator XIIa, estimulando ativação de mais fator XII e de pré-caliceína. O mesmo potencializa a formação de fibrina, ativando XI para XIa e sofre ação do sistema fibrinolítico, onde a liberação de plasmina também estimula a quebra de fibrina. Há uma co-estimulação entre o fator XIIa e a caliceína, essa última quebra a molécula de alto-peso cininogênio, liberando bradicinina, principal mediador do angioedema. Na figura, as atividades proteolíticas são indicadas por setas verdes e apontam os passos de catalisação. Os passos inibidos pelas medicações utilizadas no tratamento do AEH são representadas pelas barras vermelhas em T³⁶.

Figura 2 – Vias controladas pelo Inibidor de C1 e local de ação das medicações.



Retirado de ZURAW, B. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, v. 359, n. 10, sep, 2008 ³⁶.

2.5.3. AEH III

Ainda há um número limitado de estudos descrevendo o uso de medicações nesse tipo de angioedema. O Danazol é a medicação indicada para profilaxia a longo prazo dos pacientes com AEH III pelo Ministério da Saúde no Brasil⁷⁰. AT mostrou-se eficiente nesse tipo de profilaxia também. O C1-INH CPH também tem sido usado nos ataques⁵⁸ e o Icatibanto pode ter benefício nas crises^{58,63}.

2.5.4. Tratamento em crianças

Os agentes antifibrinolíticos são a primeira escolha para a profilaxia a longo prazo devido ao seu perfil de segurança^{53,54,63}. Quando o controle não é atingido com esses, deve-se utilizar andrógenos atenuados nas menores doses possíveis⁵¹. O acesso aos antifibrinolíticos é limitado, ao contrário do danazol, que é assegurado pelo programa de medicações de alto custo no Brasil⁵³. A medicação de escolha nas crises é o concentrado de C1-INH, que ainda não está disponível neste país⁶³.

Em geral, o tratamento em crianças é similar aos dos adultos³⁹. No entanto, a maioria das novas medicações liberadas para uso em adultos ainda estão em estudo para liberação do uso em crianças^{44,63}.

2.5.5. Tratamento em mulheres, durante gestação e parto

Como há importante influência do estrogênio na fisiopatogenia da doença, contraceptivos que possuam esse hormônio devem ser evitados^{63,71}.

A frequência das crises pode decair, estabilizar ou aumentar durante a gestação; mas em apenas algumas raras ocasiões, foi observado um aumento das crises durante o parto^{36,42,51}. O ideal é conseguir manter a paciente grávida sem nenhuma medicação profilática, já que os andrógenos são contraindicados e os antifibrinolíticos devem ser usados com cautela^{51,53}. A medicação de escolha no tratamento dessas pacientes é o concentrado de C1-INH. Demais medicações como Icatibanto e C1-INH R ainda não tem segurança comprovada nas mesmas⁷¹.

Todos os tratamentos descritos, suas indicações, vantagens e desvantagens, estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 – Comparação entre as modalidades terapêuticas para o angioedema hereditário.

Tratamento	Medicação	Indicações **			Vantagens	Desvantagens
		TCA	PCP	PLP		
↑ Síntese de C1-INH	Andrógenos atenuados		x	x	Oral, baixo custo	Androgênico, inadequado em mulheres e crianças, hepatotoxicidade.
Poupadores de C1-INH	Agentes anti-fibrinolíticos			x	Oral, baixo custo	Eficácia limitada, múltiplas toxicidades.
	Plasma fresco congelado	x	x		Amplamente disponível, baixo custo	Derivado de sangue, pode piorar a crise.
Terapia de reposição de C1-INH	Concentrado de C1-INH *	x	x	x	Reposição fisiológica, pode ser feito em casa	Somente EV, derivado de plasma e alto custo.
	C1-INH * recombinante	x			Sem risco de transmissão viral	Meia-vida curta, alto custo e potencialmente antigênico.
Inibidor do angioedema	Inibidor de calicreína*	x			SC, rápida ação	Meia-vida curta, risco de anafilaxia e alto custo.
	Icatibanto	x			SC, rápida ação	Hiperemia local e alto custo.

Adaptado de VALLE, S.O.R. Angioedema Hereditário. *Rev Bras Alerg Imunopatol*, v. 33, n. 3, 2010 ²⁰. E SARDANA, N. CRAIG, T.J. *Recent Advances in Management and Treatment of Hereditary Angioedema. Pediatrics*, v. 128, n. 6, dec, 2011 ⁴⁴.

X – indica as situações onde cada medicação é efetiva.

* – medicações ainda não registradas no Brasil.

** – indicações: Tratamento da crise aguda (TCA), Profilaxia a curto prazo (PCP), Profilaxia a longo-prazo (PLP)

2.6. O USO DE ANDRÓGENOS ATENUADOS

SPAULDING, em 1960, fez uso empírico de metiltestosterona nos pacientes portadores da doença, com melhora dos sintomas^{5,90}. No entanto, essa experiência ficou ignorada até a próxima década. Somente em 1976, foi publicado o primeiro trabalho com danazol, um andrógeno atenuado. Nesse estudo, GELFAND, et al. observaram apenas 1 ataque entre 46 ciclos de danazol, comparados com 44 ataques entre 47 ciclos de placebo^{5,29}. Foi observado, também, que os andrógenos são responsáveis por aumentar os níveis séricos de C1-INH e de C4²⁴. No entanto, o mecanismo preciso do aumento desses componentes da cascata do complemento ainda não foi demonstrado^{5,29,90,97,103}. A partir desses resultados notáveis, o danazol passou a ser a primeira linha de tratamento na terapia a longo prazo no controle do AEH.

O danazol é um derivado sintético de etisterona e suas principais propriedades farmacológicas incluem afinidade intensa por receptores andrógenos e afinidade um pouco menor em relação a receptores progestogênicos e estrogênicos. Além disso, exerce uma ampla gama de ações sobre as proteínas plasmáticas, como aumento de protrombina, plasminogênio, inibidor de C1, entre outros⁹³.

Vários estudos já demonstraram a eficácia desse tipo de medicação na melhora das crises, mesmo quando não alcançado níveis séricos normais de C1-INH e de C4, não estando, necessariamente, relacionada a eficiência clínica com o aumento sérico dos mesmos^{91,97,103}.

A terapia a longo prazo é indicada principalmente para pacientes que tem crises graves ou frequentes. Os andrógenos atenuados, principalmente o danazol, são as principais drogas utilizadas na terapia preventiva do AEH, sendo indicado para profilaxia a curto-prazo também. Devido ao seu início de ação lento, o danazol não é preconizado nas crises agudas⁸¹. Mas pode ser recomendado nesses casos quando não há alternativa disponível⁹¹. Há dados que levam a acreditar que os pacientes podem tornar-se tolerantes aos andrógenos atenuados com o passar dos anos, reduzindo a eficiência da medicação¹⁰³.

O objetivo do tratamento é obter o máximo controle das crises, com a menor dose possível de danazol, minimizando os efeitos colaterais¹⁰³.

Há duas alternativas de recomendação do uso do danazol^{14,21,54}:

1. Protocolo de Milão: recomenda início do tratamento com ataque de altas doses de danazol e redução gradual até o nível em que as crises mantenham-se estáveis:

- 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 200mg/dia, reduzir 50 mg a cada 2 meses;
- Na dose de 100mg/dia, reduzir 50 mg a cada 3 meses;
- Dose mínima de 50 mg, diariamente, cinco dias por semana;
- Em caso de recidiva dos sintomas, reinduzir com a dose iniciada para remissão e diminuir para uma dose de manutenção maior que a prévia.

2. Protocolo de Budapeste: começo com doses baixas e aumento gradual até que a dosagem eficaz seja alcançada.

- Danazol 2,5 mg/kg (máximo de 200mg), diariamente por um mês;
- Na ausência de resposta, aumentar para 300mg ao dia, por 2-4 semanas;
- Na ausência de resposta, aumentar para 400 mg ao dia, por 2-4 semanas;
- Se controle dos sintomas na dose de 200 mg, reduzir para 100 mg/dia por um mês;
- Se controle com 100 mg, reduzir para 50 mg, diariamente, ou 100 mg em dias alternados;
- Se sintomas prodrômicos de crise, dobrar a dose por vários dias.

A necessidade de profilaxia com andrógenos atenuados foi demonstrada em estudos europeus e estima-se uso da medicação em 50% dos pacientes na Áustria, 33% na Alemanha e em 25% na Suíça^{7,57,103}. Até o momento, não há estudos brasileiros mostrando o real número de pacientes em uso de andrógenos, mas há trabalhos com casuísticas reduzidas onde 70% dos pacientes encontram-se em uso dos mesmos. O Brasil tem maior porcentagem de pacientes sob profilaxia com danazol, apesar de seguir as mesmas indicações de uso da maioria dos países. Esse fato ocorre,

provavelmente, devido à falta de outras medicações disponíveis para o tratamento dos pacientes com AEH em nosso país, além da dificuldade de acesso a serviços de emergência.

Alguns anos depois dos estudos iniciais mostrando a eficiência no controle das crises de angioedema com os andrógenos atenuados, começaram a ser descritos uma série de efeitos colaterais observados com o tratamento a longo prazo com danazol, incluindo ganho de peso, mialgia, alteração de função hepática, entre outros. Sendo sugerido, então, um monitoramento periódico desses pacientes⁹⁰. É recomendado um acompanhamento, a cada 6 meses, da pressão arterial, enzimas hepáticas, colesterol, hematócrito e CK, além de ultrassonografia abdominal anual⁰⁷.

Um estudo retrospectivo com 118 pacientes tratados com danazol, foi observado que 45,7% tornavam-se ou totalmente sem sintomas ou tinham até uma crise por ano, enquanto quase 79% tinham pelo menos 1 efeito adverso relacionado à medicação^{07,103}. Atingindo uma descontinuidade do tratamento em 25% dos pacientes devido aos efeitos colaterais⁰⁷. Há alterações importantes no metabolismo dos lipídios, com redução de HDL e aumento de LDL e triglicérides, aumentando o risco de aterosclerose^{92,95}. No entanto, essas alterações não são observadas quando utilizado doses baixas de danazol⁹⁶. Há aumento na ativação da coagulação apenas em pacientes com uso mais prolongado da mesma⁹⁵. Alguns efeitos adversos graves também já foram descritos, como adenoma hepatocelular, hipertrofia prostática e câncer de próstata^{7,103,106,107}. Os efeitos colaterais mais comuns observados nos trabalhos com AEH estão sintetizados na tabela 05.

Juntamente com os trabalhos com danazol, foram realizados estudos com outros andrógenos atenuados como a oxandrolona e o stanazolol^{90,94,98,99}. Neles, foram observados resultados semelhantes tanto em relação aos benefícios, quanto aos efeitos colaterais^{06,98}.

O uso em mulheres grávidas é proscrito. Isso se deve ao fato de observação de casos isolados de 94 gestações, onde 23 resultaram em virilização de meninas⁹⁰.

O uso em crianças pré-púberes deve ser extremamente cuidadoso, devido ao grande risco de virilização e queda no crescimento. O seu uso está indicado apenas quando

não há outras medidas disponíveis como profilaxia e em casos graves que não respondem a outras medicações^{83,100,101}. Com observação e monitoramento estrito, os andrógenos atenuados podem ser usados com segurança nesse grupo de pacientes⁹⁰. Em um estudo realizado por FARKAS, onde foi indicado uso a longo prazo de danazol em 8 crianças, nenhuma delas foi necessária a suspensão da medicação devido a efeitos colaterais⁸³. Foi observado apenas uma paciente com atraso da menarca e outra com irregularidade menstrual.

No AEH III, o danazol tem sido usado com boa resposta, apesar do mecanismo de ação ainda ser desconhecido¹⁰².

Os efeitos colaterais descritos com a medicação são^{93,104,105}:

- Cardiovascular: edema, hipertensão.
- Sistema nervoso central: labilidade emocional, nervosismo, depressão.
- Dermatológico: acne, seborréia, hirsutismo.
- Endócrino-metabólico: ganho de peso, irregularidade menstrual, redução da mama.
- Gastrointestinal: náusea, vômitos, constipação.
- Genitourinário: irritação vaginal.
- Hematológico: eosinofilia, eritrocitose.
- Hepático: aumento de enzimas hepáticas, colestase, adenoma hepático.
- Neuromuscular e esquelético: fraqueza, tremor, dor na nuca, costas e juntas.
- Ocular: distúrbios visuais.
- Renal: hematúria.
- Respiratório: congestão nasal.
- Miscelânea: alteração da voz.

As contraindicações formais ao uso de danazol são^{93,104,105}:

- Hipersensibilidade aos ingredientes da fórmula.
- História de icterícia ou prurido gravídico.
- Porfiria.
- Insuficiência cardíaca, hepática ou renal.

- Trombose ou eventos tromboembólicos.
- Sangramento vaginal sem origem determinada.
- Tumor andrógeno-dependente (hepático ou prostático).
- Gravidez ou amamentação.

Tabela 5 – Frequência (%) de efeitos colaterais associados ao uso de andrógenos atenuados - comparação entre estudos.

Autor	BORK ⁷ (2008)	FRANK ²⁹ (2006)	SLOANE ⁹⁸ (2007)	KREUZ ¹⁰⁸ (2007)	LEE ¹⁰⁹ (2006)	CICARDI ^{110,6} (1996) / (1991)	Hosea ¹¹¹ (1980)	AGOSTINI ⁹¹ (1980)
N	118	56	22	93	31	36 /56	69	14
Medicação	Danazol	Danazol	Stanazolol	Danazol	Danazol e Stanazolol	Danazol e Stanazolol	Danazol	Danazol e Stanazolol
Ganho de peso	42	—	13	39	16	38/24	38	—
Alterações menstruais*	42	13	30	—	17	68/80	50	21
Mialgia	12	30	—	—	—	—	28	—
Cefaléia	13	16	—	40	—	—	22	—
Alterações de enzimas hepáticas	14	16	9	—	16	—/1,7	14	—
Dislipidemia	10	—	30	—	—	—	—	—
HAS	1,6	—	—	30	—	25/—	—	—
Alopecia	—	13	—	—	—	—/—	17	—
Acne	9	—	13	—	9,6	11/—	8	14
Hirsutismo	18	—	30	—	32	—/—	8	—
Alterações do humor	17	32	9	47	6	—/—	16	—
Alterações do libido	2,5	9	—	—	—	—/—	14	—
Alteração da voz	14	—	—	—	—	—/—	10	—
Hematúria	—	16	—	—	—	—/—	13	—

* porcentagem entre as mulheres envolvidas nos estudos.

2.7. CONCLUSÕES

O AEH é uma doença genética considerada rara, mas que apresenta elevada morbimortalidade, chegando a mortalidade de 30 a 56% quando não tratada adequadamente. Suas crises são limitantes, dolorosas quando acometem trato gastrointestinal e potencialmente fatais quando há edema laríngeo. Além do exposto, a doença tem natureza imprevisível, sem possibilidade de predição das crises e da sua gravidade, tendo o paciente apresentado crises anteriormente ou não.

Há um intenso impacto econômico e social para esses pacientes. Eles são obrigados a se ausentarem com frequência das atividades devido às crises, são submetidos a vários procedimentos até o diagnóstico e expostos a tratamentos errôneos. Esses fatos são secundários, principalmente, ao desconhecimento sobre a doença. Mesmo após estabelecido o diagnóstico, há dificuldade na obtenção de tratamentos adequados, principalmente para as crises de angioedema.

O uso benéfico de derivados da testosterona na profilaxia das crises de angioedema hereditário foi demonstrado há vários anos. Atualmente, o danazol é a principal medicação disponível no Brasil para o tratamento da doença. No entanto, esse recurso terapêutico isolado é longe de ser eficiente, além de ter diversos efeitos colaterais associados ao seu uso.

Nos últimos anos, houve um crescente conhecimento sobre a doença e seu tratamento. Com advento de novas drogas específicas para AEH, os pacientes podem beneficiar-se da redução da dose da profilaxia com andrógenos e os eventos podem ser controlados com as novas terapias para crises agudas. Os andrógenos atenuados ainda serão utilizados por vários anos devido aos benefícios associados ao seu uso, sobretudo quando considerada a drástica redução do número de crises e a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

2.8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORK, K., et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. **AM J Med**, v. 119, p. 267-274, 2006.
2. ZURAW, B.L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S13-S18, jan, 2008.
3. GRUMACH, A.S., et al., Hereditary angioedema in Brazil: registry of 120 cases. **Molecular Immunol.**, v. 44, p. 3963, 2007
4. LONGHURST, H.J., et al. HAE international home therapy consensus document. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 22, p. 1-7, jul, 2010
5. GELFAND, J.A., et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. **N Engl J Med.**, v. 295, p. 1444-1448, 1976.
6. CICARDI, M., et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 87, n. 4, p. 768- 773, apr, 1991.
7. BORK, K., BYGUM, A., HARDT, J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-tem survey of 118 patients. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. 153-161, feb, 2008.
8. BERNSTEIN, J.A. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, I: introduction. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S1, jan, 2008.
9. QUINCKE, H. Über akustes umschriebenes Hautödem. **Monatshefte Praktilche Dermatologie**, v. 1, p. 129-131, jul, 1882. (tradução para inglês)
10. OSLER, W. Hereditary angio-neurotic oedema. **AM J Med Sci**, v. 95, p. 362-367, 1888.
11. BERNSTEIN, I.L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S2-S6, jan, 2008.
12. AGOSTINI, A., CICARDI, M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. **Medicine**, v. 71, p. 206-215, 1992.
13. LANDERMAN, N.S., et al. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of a inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma Kallikrein. **J Allergy**, v. 33, p. 330-341, 1962.

14. BOWEN, T., 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. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S30-S40, jan, 2008.
15. FARKAS, H. Pediatric hereditary angioedema due to C1 –inhibitor deficiency. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 18, p. 1-10, jul, 2010.
16. NUSSBERGER, J., CUGNO, M., CICARDI, M. Bradykinin-mediated angioedema. **N Engl J Med.**, v. 347, n. 8, p. 621-622, aug, 2002.
17. BONILLA, F.A., et al., Praticice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 94, p. S1-S63, may, 2005.
18. ATKINSON, J.P., CICARDI, M., SHEFFER, A.L., Clinical manifestations and pathogenesis of hereditary angioedema. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Sep, 2012. Disponível em: www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-pathogenesis-of-hereditary-angioedema. Acesso em: 13 de out de 2012.
19. CABALLERO, T., et al. Consensus statment on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated bu bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 21, n. 5, p. 333-347, apr, 2011.
20. VALLE, S.O.R., Angioedema hereditário. **Rev Bras Alerg Immunopatol.**, v. 33, n. 3, p. 80-87, set, 2010.
21. BOWEN, T., et al. Canadian 2003 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, n. 3, p. 629-637, sep, 2004.
22. SHEFFER, A.L., AUSTEN, K.F., ROSEN, F.S. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. **N Engl J Med**, v. 287, p. 452-454, 1972.
23. ZURAW, B.L., FRANK, M.M. Introdução. In: **A Selection of Important Papers in Hereditary Angioedema**. 1ª Ed. New Jersey, Ed. Excerpta Medica Inc., 2009, p. 8-9.
24. AGOSTINI, A., et al. Intermittent therapy with danazol in hereditary angioedema. **The Lancet**, v. 311 (originally v.1), v. 8061, feb, 1978.
25. GRUMACH, A.S. Tratamento. In: GRUMACH, A. S. **Angioedema Hereditário**. São Paulo, Editora de Projetos Médicos Ltda., 2009. p. 89-108.
26. WEN, L. ATKINSON, J.P., GICLAS, P.C. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. **J Allergy Clin Immunol**, v. 113, n. 4, p. 585-593, feb, 2004.

27. LISZEWSKI, M.K., ATKINSON, J.P., Complement pathways. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Apr, 2012. Disponível em: www.uptodate.com/contents/complement-pathways. Acesso em: 13 de out de 2012.
28. LISZEWSKI, M.K., ATKINSON, J.P., Regulators and receptors of the complement system. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Mar, 2012. Disponível em: www.uptodate.com/contents/regulators-and-receptors-of-the-complement-system. Acesso em: 13 de out de 2012.
29. FRANK, M.M. Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management in the United States. **Immunol Allergy Clin N Am.**, v. 26, p. 653-668, 2006.
30. DONALDSON, V.H., EVANS, R.R. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. **Am J Med**, v. 35, p. 37-44, 1963.
31. BERGAMASCHINI, L., et al. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. **Allergy**, v. 38, p. 81-84, 1983.
32. DAVIS III, A.E. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S7-S12, jan, 2008.
33. Mecanismos efetores da imunidade humoral. In: ABBAS, A.K. **Imunologia Celular e Molecular**. 6ª Ed. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2008. p. 321-348.
34. ROCHA, K. Bases para o conhecimento da patogênese do angioedema hereditário. In: GRUMACH, A. S. **Angioedema Hereditário**. São Paulo, Editora de Projetos Médicos Ltda., 2009. p. 23-41.
35. Sistema complemento. In: FORTE, W.C.N. **Imunologia: do Básico ao Aplicado**. 2ª Ed. Porto Alegre, Ed. Artmed, 2007. p. 47-57.
36. ZURAW, B.L. Hereditary angioedema. **N Engl J Med**, v. 359, n. 10, p. 1027-1036, 2008.
37. NOTARANGELO, L., et al. Primary immunodeficiency disease: an update. **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, n. 3, p. 677-687, jun, 2004.
38. CICARDI, M., AGOSTINI, A. Hereditary angioedema. **N Engl J Med.**, v. 334, n. 25, p. 1666-1667, jun, 1996.
39. EBO, D.G., et al. Hereditary angioedema in childhood. **Pediatr Drugs**, v. 12, n. 4, p. 257-268, 2010.
40. HAN, E.D., et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by bradykinin type 2 receptor. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 109, n. 8, p. 1057-1063, apr, 2002.

41. WU, E., FRANK, M.M., Type III hereditary angioedema. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Jul, 2012. Disponível em: www.uptodate.com/contents/type-iii-hereditary-angioedema. Acesso em: 13 de out de 2012.
42. BOUILLET, L., et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. **AM J Obstet Gynecol**, v. 199, n. 5, p. 484.e1-484.e4, apr, 2008.
43. BORK, K., Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 15, p. 1-8, 2010.
44. SARDANA, N., CRAIG, T.J., Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. **Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. 1173-1180, dec, 2011.
45. ROSEN, F.S., et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. **Science**, v. 148, p. 957-958, 1965.
46. VALLE, S. O. R., FRANÇA, A. T. Angioedema Hereditário: Conceito, Genética e Patogênese. In: GRUMACH, A. S. **Angioedema Hereditário**. São Paulo, Editora de Projetos Médicos Ltda., 2009. p. 43-51.
47. KESIM, B., et al., The turkish hereditary angioedema pilot study (TURHAPS): the first turkish series of hereditary angioedema. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 156, p. 443-450, aug, 2011.
48. NIGAM, P.K. Hereditary angioedema: an update. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 77, n. 5, p. 621-624, sep-oct, 2011.
49. DAVIS III, A. E. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 26, p. 633-651, 2006.
50. FRANK, M. M., Hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, v. 121, n. 2, p. S398-S401, jul, 2007.
51. ZURAW, B.L. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an american approach. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 29, p. 239-245, 2003.
52. GRUMACH, A.S., KIRSCHFINK, M., Deficiências de complemento. In: GRUMACH, A.S. **Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência**. 2ª Ed. São Paulo, Ed. Atheneu, 2009. p.661-681.
53. GIAVINA-BIANCHI, P. et al . Brazilian guidelines for diagnosis and treatment of hereditary angioedema. **Clinics**, v. 66, n. 9, p. 1627-1636, apr. 2011.
54. GLAVINA-BIANCHI, P., et al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, v. 33, n. 6, 2010.
55. GÓMEZ-RODULFO, C., et al. Angioedema hereditario en pediatria. **Bol Pediatr**, v. 49, n. 207, p. 16-23, 2009.

56. GRUMACH, A., et al. Hereditary Angioedema (HAE) in Brazil: report of 48 cases. **Clin Immunol.**, v. 119, suppl., p. S145, 2006.
57. TANNO, L.K., et al. Hereditary angioedema: clinical characteristics and outcome of 36 patients. **J Allergy Clin Immunol**, v. 119, n. 1, p. s275, jan, 2007.
58. BOWEN, T., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 24, p. 1-13, 2010.
59. KADO, R.K., CARLSON, J., WILD, L.G., Can HAE be identified and diagnosed earlier IF a complement 4 level is done on all patients presenting with acute angioedema. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 127, n. 2, p. AB47, feb, 2011.
60. BOWEN, T., et al. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach, **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 20, p. 2-7, jul, 2010.
61. BORK, K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. **Immunol Allergy Clin N Am**, v. 26, p. 709-724, 2006.
62. ATKINSON, J.P., CICARDI, M., SHEFFER, A.L., Treatment of acute attacks in hereditary angioedema. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Sep, 2012. Disponível em: www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-attacks-in-hereditary-angioedema. Acesso em: 13 de out de 2012.
63. CABALLERO, T., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 21, n. 6, p. 422-441, apr, 2011.
64. ATKINSON, J.P., CICARDI, M., SHEFFER, A.L., Prevention of attacks in hereditary angioedema. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Sep, 2012. Disponível em: www.uptodate.com/contents/prevention-of-attacks-in-hereditary-angioedema. Acesso em: 13 de out de 2012.
65. CICARDI, M., ZINGALE, L. How do we treat patients with hereditary angioedema. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 29, p. 221-227, 2003.
66. DAGEN, C., CRAIG, T.J. Treatment of hereditary angioedema: items that need to be addressed in practice parameter. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 11, p. 1-7, may, 2010.
67. MALBRÁN, A., ROMERO, D.S.F., MENÉNDEZ, A., Angioedema hereditário: Guia de tratamiento. **Medicina**, v. 72, n. 2, p. 119-123, 2012.
68. MORGAN, B.P. Therapies old and new. **N Engl J Med.**, v. 363, n. 6, p. 581-583, aug, 2010.

69. CHAGAS, K.N., et al. Angioedema hereditário: considerações sobre terapia. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 50, n.3, p. 314-319, 2004.
70. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Angioedema. **Portaria nº 109, de 23 de abril de 2010.**
71. CABALLERO, T., et al. 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**, v. 129, n. 2, p. 308-320, feb, 2012.
72. FARKAS, H. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 10, p. 1-5, ago, 2012.
73. LEVI, M., et al. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. **J Allergy Clin Immunol**, v. 117, p. 904-908, 2006.
74. FARKAS, H., et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 120, p. 941-947, 2007.
75. BORK, K., WITZKE, G., Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. **J Allergy Clin Immunol**, v. 83, p. 677-682, 1989.
76. AGOSTINI, A., et al. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. **Ann Allergy**, v. 44, p. 299-301, 1980.
77. GADEK, J.E., et al. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. **N Engl J Med**, v. 302, p. 542-546, 1980.
78. FRANK, M.M. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S23-S29, jan, 2008.
79. BERNSTEIN, J.A. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S41-S46, jan, 2008.
80. WUILLEMIN, W.A. Therapeutic agents for hereditary angioedema. **N Engl J Med.**, v. 364, n. 1, p. 84-86, jan, 2011.
81. SHEFFER, A.L. Hereditary angioedema: optimal therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 120, n. 4, p. 756-757, 2007.
82. CRAIG, T.J., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 124, n. 4, p. 801-808, oct, 2009.

83. FARKAS, H. et al. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. **Pediatr Allergy Immunol.**, v. 13, p. 153-161, 2002.
84. DEEKS, E.D. Icatibanto. **Drugs**, v. 70, n. 1, 73-81, 2010.
85. RITCHIE, B. Fast 3: a phase III randomizes double-blind, placebo-controlled multicenter study of Icatibant for subcutaneous injection in patients with acute attacks of hereditary angioedema (HAE). **Allergy**,
86. CICARDI, M., et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. **N Engl J Med**, v. 363, n. 6, p. 532-541, aug, 2010.
87. LUMRY, W.R., et al. Estudo randomizado, placebo-controlado do antagonista do receptor de bradicinina do tipo 2(B₂), icatibanto, para o tratamento de crises agudas de angioedema hereditário: estudo FAST-3. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 107, n. 6, p. 529-537. e2, 2011.
88. BORK, K., et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). **J Allergy Clin Immunol**, v. 119, n. 6, p. 1497-1503, jun, 2007.
89. ZURAW, B., et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, n. 4, p. 821-827. e14, oct, 2010.
90. BANERJI, A., SLOANE, D.E., SHEFFER, A.L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S19-S22, jan, 2008.
91. AGOSTINI, A., et al. Danazol and stanazolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 65, n. 1, p. 75-79, jan, 1980.
92. SZÉPLAKI, G., et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 115, n. 4, p. 864-869, apr, 2005.
93. Laboratório Sanofi-Aventis. Bula da medicação: Ladogal. In: **Anvisa**. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26441-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26441-1-0].PDF). Acesso em: 10 de nov de 2012.
94. SHEFFER, A.L., et al. Clinical and biochemical effects of impeded androgen (oxymetholone) therapy of hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 64, n. 4, p. 275-278, oct, 1979.
95. BIRJMOHUN, R.S., et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 12, p. 2314-2323, dec, 2008.

96. FARKAS, H., et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema – a longitudinal study. **Eur J Clin Pharmacol.**, v. 66, p. 419-426, 2010.
97. FÜST, G., et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. **Eur J Clin Invest.**, v. 41, n. 3, p. 256-262, 2011.
98. SLOANE, D.E., LEE, C.W., SHEFFER, A.L. Hereditary angioedema: safety of long-term stanazolol therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 120, n. 3, p. 654- 658, sep, 2007.
99. GOULD, D.J., CUNLIFFE, W.J., SMIDDY, F.G., Anabolic Steroids in hereditary angioedema. **The Lancet**, v. 311 (originally v. 1), n. 8067, apr, 1978.
100. FARKAS, H., et al. Danazol therapy for hereditary angioedema in children. **The Lancet**, v. 354, p. 1031-1032, sep., 1999.
101. RAJAGOPAL, C., HARPER, J.R. Successful use of danazol for hereditary angioedema. **Arch Dis Child.**, v. 56, n. 3, p. 229-330., mar, 1981.
102. HERRMANN, G., et al. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angio-oedema (HAE III). **British Journal of Dermatology**, v. 150, p. 157-158, 2004.
103. MAURER, M., MARGEL, M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivates: a critical appraisal and potential alternatives. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 9, n. 2, p. 99-107, feb. 2011.
104. Copyright Lexi-Comp. Danazol: Pediatric drug information. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Sep, 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/danazol-pediatric-drug-information>. Acesso em: 10 de nov de 2012.
105. Copyright Lexi-Comp. Danazol: Drug information. In: **Uptodate**, Massachusetts, EUA. Sep, 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/danazol-drug-information>. Acesso em: 10 de nov de 2012.
106. THOUFEEQ.M.H., ISHTIAQ, J., ABUZAKOUK, M. Danazol-induced hepatocellular carcinoma in patient with hereditary angioedema. **J Gastrointest Canc.**, v. 43, suppl. 1, p. s280-s282, jun, 2012.
107. CICARDI, M., et al. Morphologic evaluation of the liver in hereditary angioedema patients on long-term treatment with androgens derivatives. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 72, n. 3, p. 294-298, sep, 1983.
108. KREUZ, W., et al. Adverse effects of danazol in the prophylactic treatment of hereditary or acquired C1-inhibitor deficiency. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 119, n. 1, suppl., p. s43, jan, 2007.

109. LEE, C. Hereditary angioedema: safety of long-term androgen therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 117, n. 2, suppl., p. s124, feb, 2006.
110. CICARDI, M., et al. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 99, n. 2, p. 194-196, feb, 1997.
111. HOSEA, S.W., et al. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. **Annals of Internal Medicine.**, v. 93,n. 6, p. 809-812, dec, 1980.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL DA PESQUISA

Descrever a eficiência e os efeitos colaterais do tratamento a longo prazo com andrógenos atenuados nos pacientes portadores de angioedema hereditário em acompanhamento no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DA PESQUISA

- Descrever a frequência das crises de angioedema e sua gravidade antes e após o início do tratamento com danazol;
- Descrever os efeitos colaterais do uso dos andrógenos atenuados a longo prazo e a gravidade dos mesmos;
- Descrever a resposta à medicação e a necessidade de suspensão do tratamento específico devido aos efeitos colaterais;
- Descrever a aceitação da medicação pelos pacientes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte observacional com componente retrospectivo e prospectivo. O banco de dados deste foi elaborado utilizando as informações obtidas nos prontuários médicos e exames laboratoriais. As informações foram complementadas através de entrevista utilizando um questionário padronizado (anexo 1).

Esse trabalho é uma continuidade do projeto “Angioedema Hereditário: Oito anos de Acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”¹, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)(anexo 2).

4.2. LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O Ambulatório de Imunodeficiências Primárias (IDP) do HC-UFMG funciona no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infectoparasitárias (CTRDIP), órgão vinculado à Faculdade de Medicina da UFMG e à Secretaria Municipal de Saúde. Além de ser pioneira, é a maior instituição de referência para o tratamento de IDP em Minas Gerais.

Os pacientes com suspeita de IDP buscam o ambulatório por encaminhamento médico, demanda espontânea ou por solicitação de parentes diagnosticados com IDP. Há um seguimento sistematizado com prontuário padronizado desde 2000. Os pacientes são encaminhados à Secretaria de Saúde para obterem gratuitamente as medicações necessárias para o tratamento. No CTRDIP, encontra-se uma equipe multidisciplinar para dar assistência aos mesmos, contando com dentista, assistente social, psicologia e outros serviços.

Os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de AEH foram avaliados retrospectiva e prospectivamente desde o início do estudo, com controle a cada 3 meses, dependendo da gravidade do quadro.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário (AEH), acompanhados pelo serviço de Imunologia do HC-UFMG, em uso ou não de andrógenos atenuados.

Critérios diagnósticos utilizados²:

- História clínica de angioedemas recorrentes, sem urticária e que não respondem a antihistamínicos;
- Episódios de dor abdominal repetidos;
- Alteração dos níveis de C4 e Inibidor de C1 (quantitativo e/ou funcional)
- História Familiar de AEH (ausente em 25% dos casos)

No caso de AEH III, ainda não há exames específicos^{3,4}, prevalecendo a história clínica e familiar.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que, ao longo do acompanhamento, foram considerados portadores de outras patologias ou pacientes que perderam o acompanhamento no serviço.

4.5. TÉCNICA, INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO

O prontuário do serviço, descrito anteriormente, de cada paciente participante do estudo, foi revisado para obtenção de informações. Na primeira consulta, os pacientes com história sugestiva de AEH são questionados sobre a gravidade e frequência dos sintomas, medicações já utilizadas, história familiar, entre outros; são solicitados C4, C1-INH quantitativo e qualitativo (sendo esse último de acordo com a disponibilidade) para confirmação do diagnóstico.

Nas consultas subsequentes, foram avaliados detalhes do quadro clínico e impressões pessoais sobre o uso do danazol, como a sensação em relação aos efeitos colaterais e melhora clínica após o início da profilaxia. Os dados clínicos foram obtidos a cada consulta de todos os pacientes. Em uma das consultas de rotina, foi aplicado um questionário com o objetivo de aprimorar os dados

coletados. Em alguns casos, foi necessário contatar pacientes por telefone para completar dados ausentes.

Nas avaliações clínicas, foram pesquisados sinais de virilização e acometimento de órgãos. Os exames complementares foram aplicados como instrumentos no cálculo de efeitos colaterais em órgãos específicos consequente ao uso a longo prazo da medicação profilática das crises de angioedema, os andrógenos atenuados. Entre eles estão ultrassonografia abdominal, provas de função hepática e perfil lipídico, como orientado no *Canadian Hungarian 2007 International consensus algorithm for diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema*⁵⁻⁸.

Com as informações obtidas, foi montado um banco de dados eletrônico com as variáveis quantitativas e qualitativas. Foi realizada um análise descritiva da caracterização dos pacientes através de medidas de tendência central e de variabilidade, de acordo com o tipo de variável, com ou sem distribuição normal. Nas variáveis contínuas onde foram encontrados coeficientes de variação maior do que 0,5, foi utilizado mediana como medida de tendência central e intervalo interquartilico 25-75% (IQ) como medida de dispersão.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo COEP UFMG – parecer nº ETIC 0368.0.203.000-9 (Anexo 02).

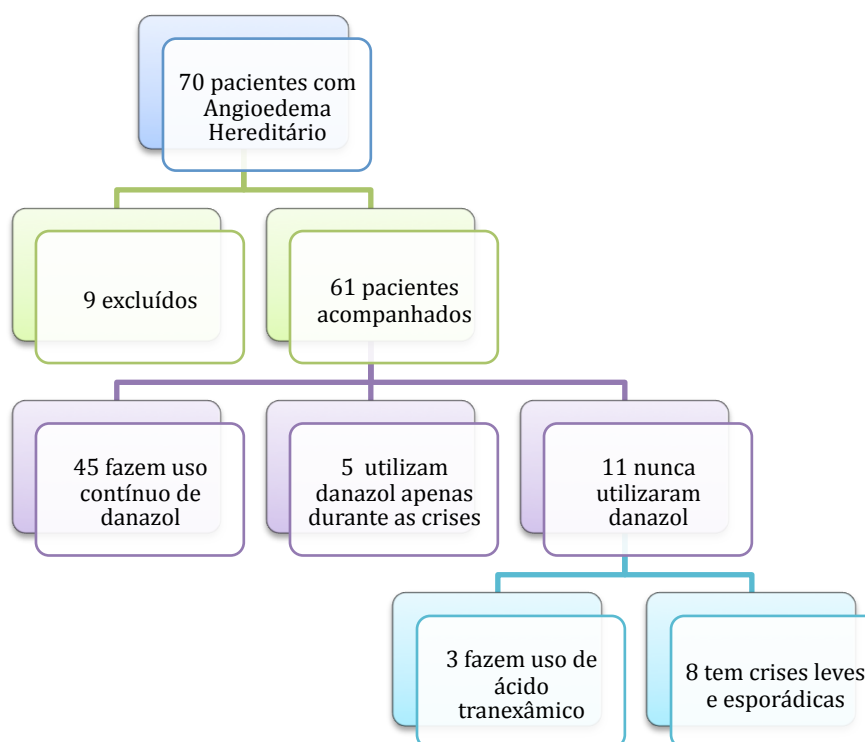
5. RESULTADOS

População estudada

Foram avaliados todos os pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário que fazem acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias (IDP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

De um total de 70 pacientes, foram excluídos 9 devido a perda de acompanhamento e ausência de dados para inclusão no estudo. Dos 61 pacientes restantes, 45 fazem ou fizeram uso contínuo de danazol e 5 fazem uso apenas durante as crises. Os 11 pacientes restantes nunca fizeram uso de danazol, ou por terem sintomas leves e esparsos ou por utilizarem antifibrinolítico, ácido tranexâmico, como profilaxia a longo prazo (Figura 1).

Figura 1 – Derivação da população estudada.



Dos 61 pacientes analisados, 44 (72,1%) são do sexo feminino e 17 (27,9%) do sexo masculino, com mediana de idade de 30 anos (IQ 18-44). Desses, 36 (59%) iniciaram os sintomas ainda na infância (≤ 10 anos), 17 (32,8%) na 2ª década de vida e 5

(8,2%) acima dos 20 anos. A maioria dos pacientes, 34 (55,7%), teve o tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico maior que 10 anos, enquanto, em apenas 6 (9,8%), o diagnóstico foi realizado em menos de 1 ano, com mediana 12 (IQ 4-26) . A tabela 1 sumariza os dados demográficos dos pacientes acompanhados no Ambulatório de IDP do HC-UFMG.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da UFMG (n=61).

Sexo	Feminino	44 (72,1%)
	Masculino	17 (27,9%)
Idade (anos)	Mediana	30 (IQ 18-44)
	Máxima	86
	Mínima	4
Idade de início de sintomas (anos)	Mediana	10 (IQ 2-14)
	Máxima	80
	Mínima	0,3
Idade de diagnóstico (anos)	Mediana	24 (IQ 12-36)
	Máxima	84
	Mínima	2
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (anos)	Mediana	12 (IQ 4-26)
	Máximo	60
	Mínimo	0,3
Tempo de acompanhamento no serviço (anos)	Mediana	2 (IQ 1-7)
	Máximo	20
	Mínimo	0,5

Foi observado que 54 dos pacientes (88,5%) relatam já terem sido internados devido aos sintomas antes do diagnóstico, sendo que 28 (45,9%) já foram internados mais de 10 vezes e 8 (13,1%) deles necessitaram de intubação orotraqueal ou traqueostomia (TQT). Não foi possível estabelecer o número exato de internações

por paciente, devido a dificuldade de precisar a quantidade das mesmas por eles. A tabela 2 resume as características sobre as crises de angioedema e sua gravidade antes da instituição do tratamento específico.

Tabela 2 – Características sobre a gravidade do quadro clínico antes do diagnóstico e/ou uso de medicação profilática.

Variável		Número de pacientes (%)
Internação	Sim	54 (88,5)
Número de internações	> 10	28 (45,9)
	6-10	6 (9,8)
	3-5	11 (18,0)
	≤ 2	8 (13,1)
	Zero	5 (8,2)
	NS/NI*	3 (4,9)
Intubação orotraqueal ou traqueostomia	Sim	8 (13,1)
Duração dos sintomas (dias)	Média	3,07 -/+ DP** 1,37
	Máximo	7
	Mínimo	1
Sintomas apresentados ***	Dor abdominal	58 (95,1)
	Edema de face	55 (90,2)
	Edema de membros	51 (83,6)
	Edema de genitália	11 (18,0)
	Outros	4 (6,5)

*NS/NI – não sabe/ não informa

** DP – desvio-padrão

*** Sintomas apresentados – pode-se manifestar mais de um sintoma na mesma crise ou o mesmo paciente manifestar sintomas variados.

A história familiar está presente em 56 (91,8%) dos pacientes, com o número de familiares acometidos com mediana de 7 (IQ 4-12), sendo que 39 (69,6%) deles já perdeu pelo menos 1 familiar devido às crises. Em uma das famílias há descrição de mais de 5 óbitos associados à doença. O número de óbitos entre os familiares devido ao AEH tem mediana 1 (IQ 0-2).

Os pacientes foram questionados sobre quais medicações já haviam recebido para o tratamento da doença antes ou após o diagnóstico e sua percepção pessoal de resposta às mesmas. Os dados encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 – Medicações utilizadas por pacientes com AEH e percepção pessoal de resposta por momento de uso.

Momento de uso	Medicação	Número total de pacientes (%)	Resposta (%)		
			Não	Parcial	Sim
Durante crises	Antihistamínicos	47 (77,0)	36 (76,6)	9 (19,1)	2 (4,2)
	Corticóides	37 (60,6)	26 (70,3)	10 (27,0)	1 (2,7)
	Adrenalina	30 (49,2)	8 (26,7)	10 (33,3)	12 (40)
	Danazol	27 (44,3)	3 (11,1)	2 (7,4)	22 (81,5)
	Plasma	17 (27,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	15 (88,2)
Inter crises	Antihistamínicos	9 (14,7)	9 (100)	0	0
	Corticóides	5 (8,2)	5 (100)	0	0
	AT*	8 (13,1)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)

*AT – Ácido tranexâmico

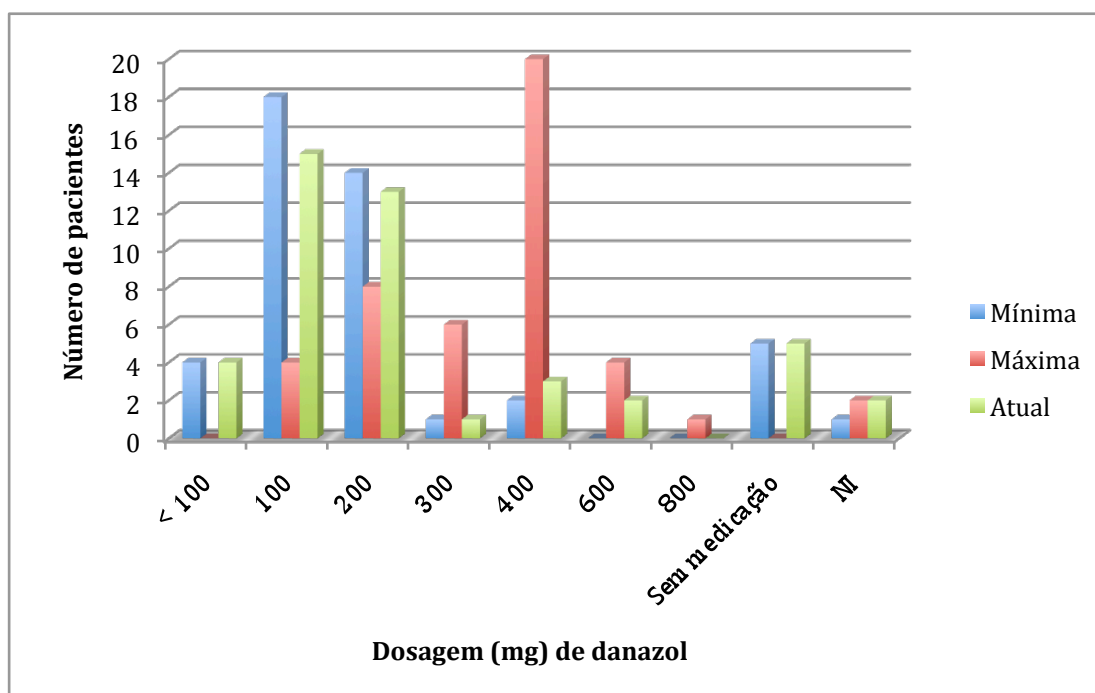
Uso de danazol

Quando o paciente é admitido no serviço e realizado o diagnóstico de AEH, o uso de medicação profilática é indicado de acordo com a frequência e gravidade dos sintomas e até mesmo pelos recursos disponíveis em caso de crise^{2,8,9}. Do total de pacientes acompanhados, 45 (73,8%) fazem ou fizeram uso contínuo de danazol e 5

(8,2%) usam a medicação apenas se crise. O tempo máximo de uso foi de 20 anos e o mínimo de 4 meses, com mediana de 2 anos (IQ 0,7-5).

A dosagem prescrita foi feita seguindo o protocolo de Milão^{2,9}, com redução e aumento de acordo com a necessidade. Em alguns pacientes (n= 4), foi possível a redução de danazol para dose menor do que recomendada nesse protocolo; esses pacientes estão em uso de 100 mg/dia de danazol 3 vezes por semana e em 5 (11,1%) pacientes foi possível a retirada completa da medicação. Foi observada uma regulação da dose pelos próprios pacientes sem orientação médica, tanto para aumento quanto para redução da droga. A comparação entre o número de pacientes por quantidade de medicação necessária para o controle das crises está apresentada no gráfico 1.

Gráfico 1 - Número de pacientes de acordo com a dosagem (mg) utilizada de danazol (mínima, máxima, atual).



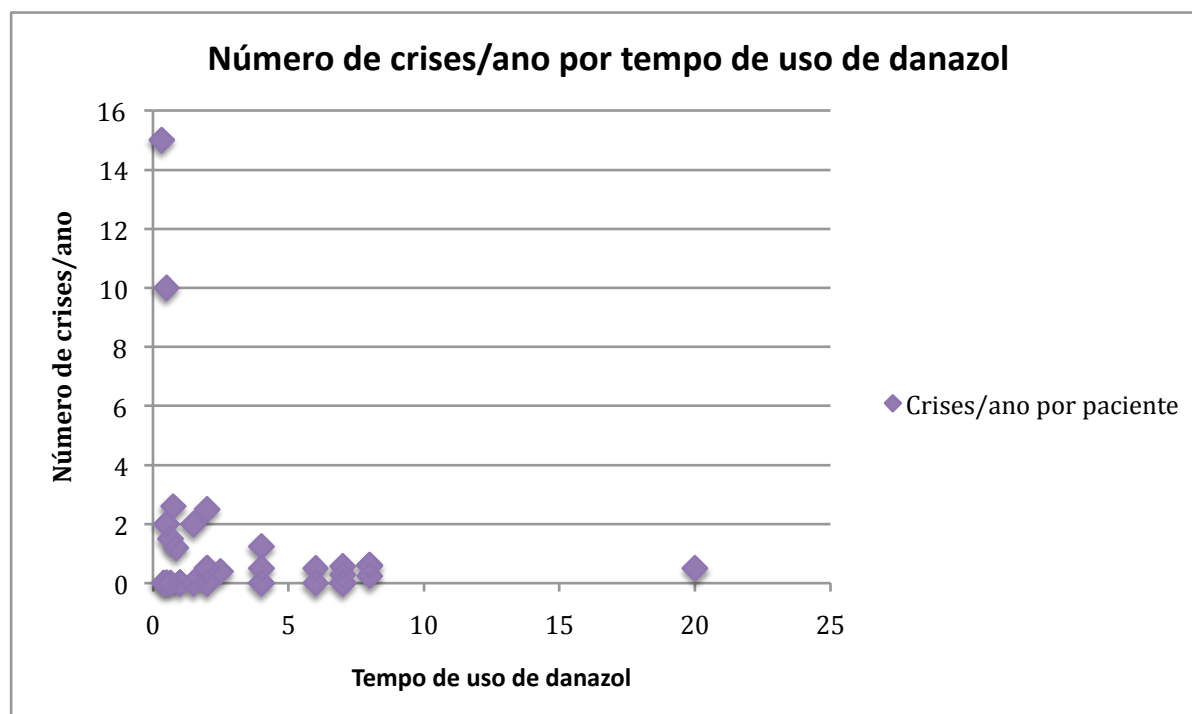
O danazol foi utilizado como terapia de crise aguda em 27 pacientes. Desses, 22 (81,5%) relatam melhora com a medicação, 2 (7,4%) descrevem melhora parcial e 3 (11,1%) negam melhora. Os 22 pacientes que relatam melhora foram questionados quanto ao tempo de demora para resposta ao danazol durante a crise. Desses, 8

(36,4%) tem melhora em 4 horas e 5 (22,7%) entre 4 e 12 horas, os demais 9 pacientes (40,9%) demoram mais de 12 horas para observar resposta ao danazol.

A medicação é indicada para profilaxia a curto prazo, como para procedimentos cirúrgicos. Dezesesseis (26,2%) dos pacientes fizeram uso desse tipo de profilaxia, sendo 13 (81,2%) para procedimentos dentários, e apenas 1 (6,2%) desses pacientes teve crise apesar da medicação.

A resposta ao danazol como profilaxia a longo prazo foi notável. Durante o uso da medicação, 18 (40%) dos pacientes mantiveram-se completamente assintomáticos. Foi observado um máximo de 10 crises por paciente após o início da medicação, mediana 1 (IQ 0-3). A média de crises por ano foi de 1,47, mediana 0,28 (IQ 0-1,2). A relação do número de crises/ano e o tempo de uso de danazol está descrito no gráfico 2, não havendo associação de aumento do número de crises mesmo com tempo acumulado de uso de danazol.

Gráfico 2 – Número de eventos/ano por paciente de acordo com o tempo de uso de danazol.



Dos 23 pacientes que relataram qualquer crise após o início da medicação, 8 (34,8%) estavam em uso irregular da mesma durante o episódio de crise. Apenas 8 (17,8%) dos pacientes necessitaram de internação, sendo que 5 (62,5%) deles estavam

usando a medicação de maneira irregular. Duas (3,3%) de todos pacientes acompanhadas no serviço faleceram após o diagnóstico. A família de uma delas relata uso irregular da medicação associado a abuso de álcool e não há relato sobre a outra paciente se estava ou não usando danazol corretamente.

Efeitos adversos

Dos 45 pacientes em uso contínuo de danazol, 41 (91,1%) descreveram sob a presença ou ausência de efeitos colaterais associados à medicação. Dos pacientes sob medicação, 35 (77,8%) queixaram pelo menos um efeito colateral (tabela 4). As queixas mais comuns foram: aumento de peso 26 (57,8%) dos pacientes, aumento de pêlo 17 (37,8%) e alterações menstruais 18 (56,2%). Alguns efeitos mais raramente citados foram alteração na coloração da pele, cefaléia, taquicardia, entre outros. Não foi observada associação entre as doses utilizadas e a quantidade de efeitos colaterais encontrados nos pacientes.

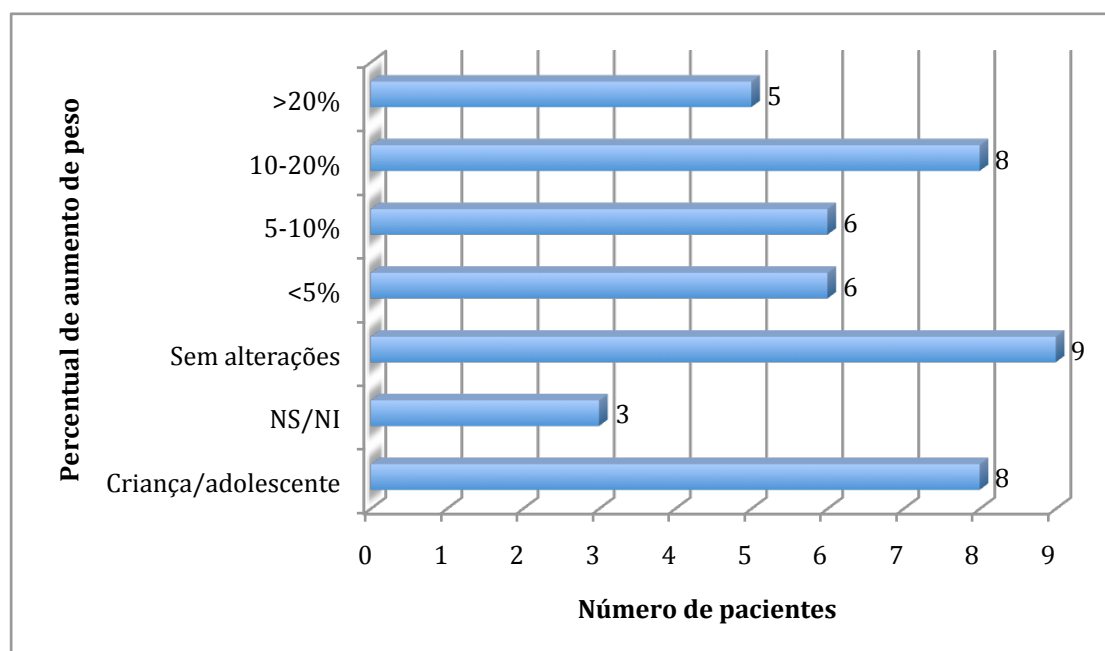
Tabela 4 – Efeitos colaterais observados em pacientes em uso contínuo de danazol(%).

Efeitos colaterais	Número de pacientes (%)
Aumento de peso	26 (57,8)
Aumento de pêlo	17 (37,8)
Redução da libido	2 (4,4)
Alteração da PA*	5 (11,1)
Difícil controle da PA*	5 (11,1)
Seborréia	3 (6,7)
Acne	13 (28,9)
Alteração da voz	10 (22,2)
Alterações menstruais	18 (56,2)
Alterações do humor	5 (11,1)
Alopecia	4 (8,9)

* PA – pressão arterial.

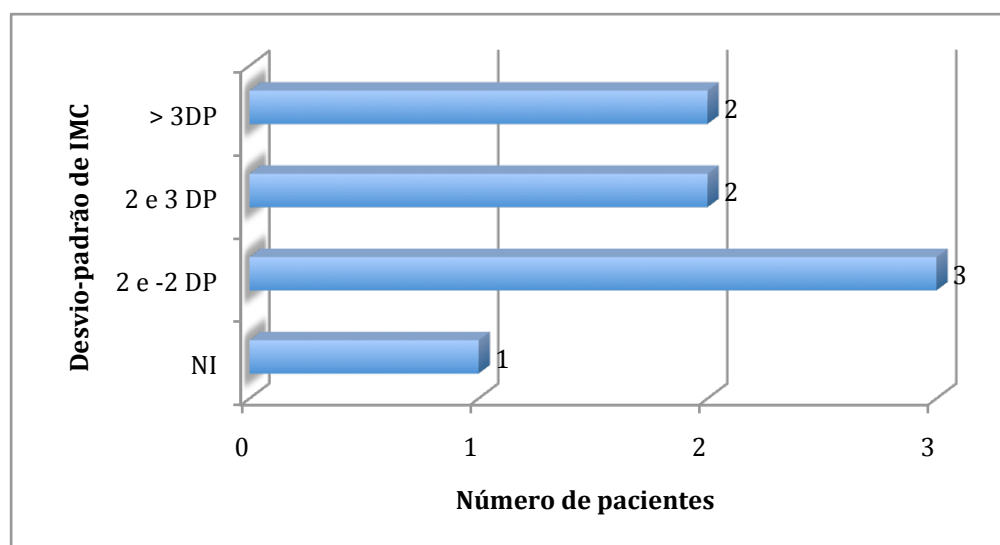
Devido a importância da variação de peso como efeito colateral, foi quantificada a porcentagem de ganho do mesmo em relação ao peso inicial dos pacientes em uso de profilaxia a longo prazo com danazol (gráfico 3). Não houve mensuração dos peso em 3 (6,7%) deles e 8 (17,8%) são crianças ou começaram a medicação ainda na infância ou adolescência. Houve algum aumento do peso em 25 (67,6%) dos 37 pacientes adultos. A variação máxima de peso em relação ao peso inicial foi de 53%, mediana 8,4% (IQ 0% -12,4%).

Gráfico 3 – Número de pacientes e a porcentagem de ganho de peso após início de danazol a longo prazo.



As 8 crianças e adolescentes envolvidos no estudo e que fazem uso de danazol a longo prazo foram colocadas nas curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS) de índice de massa corporal (IMC) por idade, já que a porcentagem de ganho de peso isolado não seria significativo devido ao crescimento próprio da idade (gráfico 4). Segundo a OMS, é considerado sobrepeso quando a criança encontra-se entre 2 e 3 desvio-padrão (DP) para idade e obesidade quando acima de 3 DP¹⁰, sendo que 4 (50%) das crianças encontram-se acima da faixa de normalidade como mostrado no gráfico 4.

Gráfico 4 – Número de crianças e adolescentes por desvio-padrão (DP) de IMC por idade nas curvas da OMS.



Em relação à pressão arterial (PA), não foi observada nenhuma alteração em 21 (46,7%) dos pacientes em uso contínuo da medicação. Durante as consultas, foi encontrada uma média de PA entre 120x80mmHg e 140x90 mmHg em 8 pacientes (17,8%), considerados pré-hipertensos, até 180x100 em 4 (8,9%) pacientes, hipertensos grau I e II, e maior do 180x100 em 3 (6,7%) pacientes, hipertensos grau III, considerando a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão¹¹. No entanto, quando questionados sobre os efeitos colaterais do danazol, apenas 05 pacientes (11,1%) colocaram o aumento da PA como queixa.

Alterações laboratoriais

Houve uma limitação importante para a realização de exames em nosso meio, pois a maioria dos pacientes acompanhados no ambulatório mora em cidades com menor acesso a serviços de saúde e não vem ao centro de referência apenas para efetuar exames complementares.

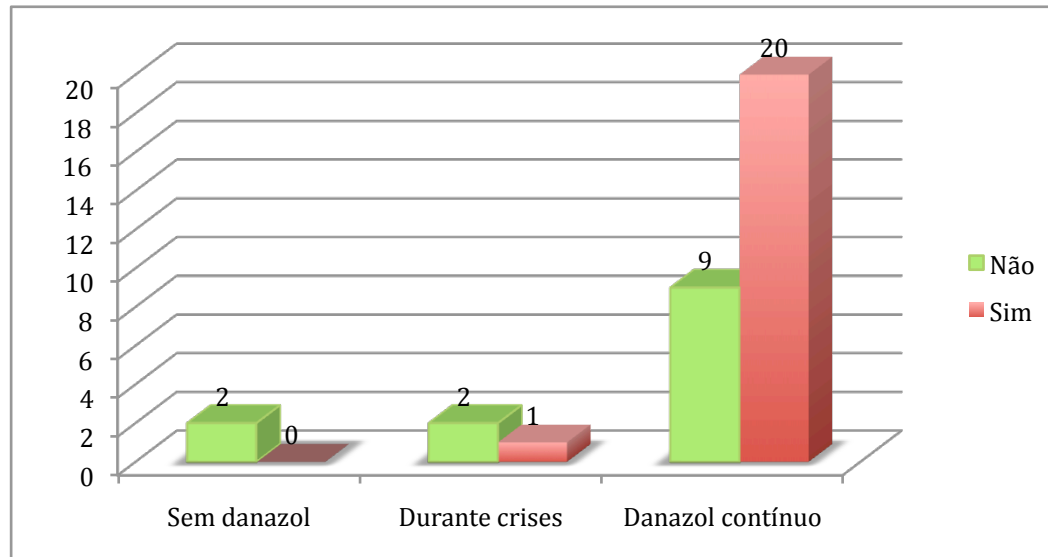
Apesar de solicitado para todos os pacientes que fazem uso contínuo de danazol, a ultrassonografia abdominal foi realizada em 16 deles (35,5%). Em nenhum foi

observada qualquer alteração relacionada à medicação e em uma paciente (2,2%) foi achado um nódulo hepático compatível com hemangioma.

Dos 61 pacientes do estudo, 27 (44,6%) não realizaram os exames laboratoriais solicitados. Dos 34 que fizeram os exames complementares periodicamente, 21 pacientes (61,8%) apresentaram alguma alteração nos exames laboratoriais, todos eles em uso de danazol, uma (4,8%) apenas em crises e todos os 20 (95,2%) demais, continuamente. Entre os 29 pacientes em uso contínuo de danazol e que realizaram exames complementares, a prevalência de alterações laboratoriais foi de 68,9%.

O gráfico 5 mostra a prevalência de pacientes com alterações laboratoriais entre aqueles que não necessitam de danazol ou fazem uso do mesmo (contínuo ou em crises).

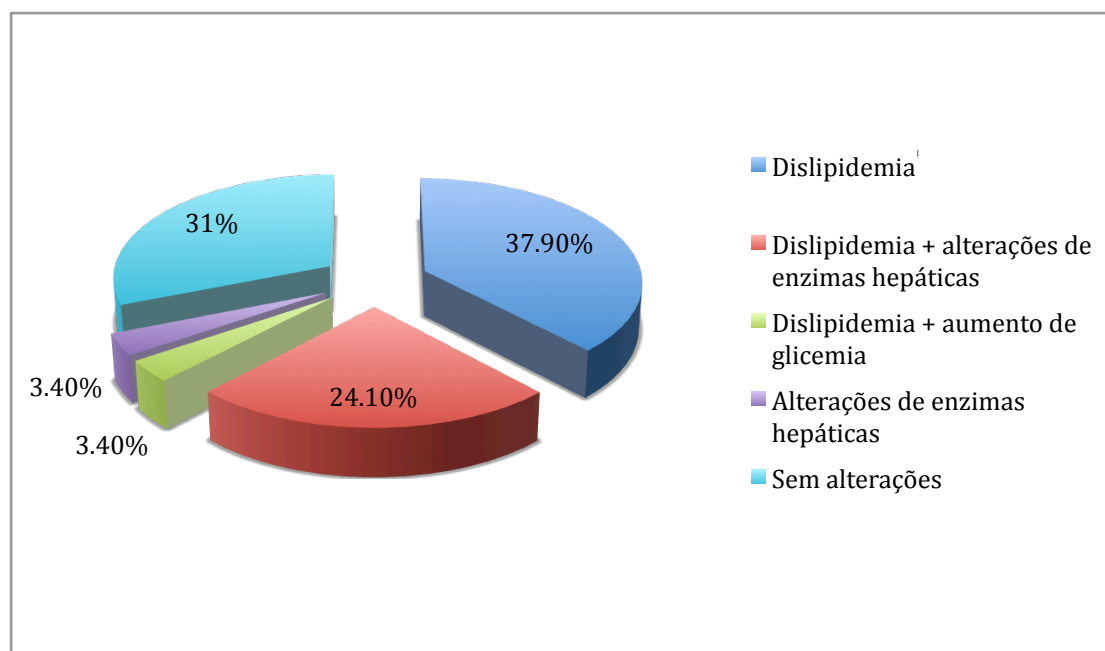
Gráfico 5 – Presença de alterações laboratoriais em pacientes em uso ou não de danazol.



Foram observadas mais de uma alteração em 12 (60%) dos 20 pacientes em uso contínuo de danazol e que apresentaram alterações laboratoriais (descritas no gráfico 6). Entre essas alterações observadas, a mais comum foi a dislipidemia, considerando os níveis de colesterol total e frações e de triglicérides estabelecidos

pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose¹². As alterações dos níveis de colesterol foram observadas em 19 (65,5%) dos 29 pacientes em uso contínuo da medicação que realizaram exame. Alterações das enzimas hepáticas foram detectadas em 8 (27,6%) e da glicemia de jejum em 1 (3,4%). Não foram observadas alterações no coagulograma, hemograma, íons ou função renal em nenhum paciente.

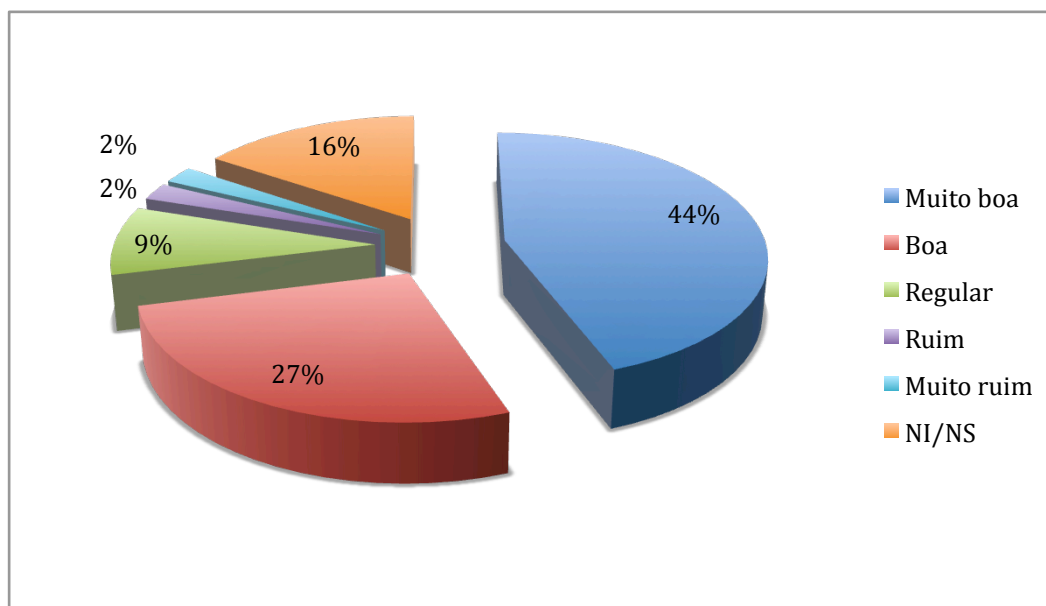
Gráfico 6 – Prevalência das alterações laboratoriais observadas nos pacientes em uso a longo prazo de danazol.



* Dislipidemia – aumento dos níveis de colesterol associado ou não a aumento dos níveis de triglicérides

Para compreender a aceitação da medicação por parte dos pacientes, foi questionado o número de doses perdidas nos últimos 03 dias. 35 (77,8%) negavam ter perdido qualquer dose, 2 (4,4%) relatavam perda de até 2 doses e 8 (17,8%) não informaram o número de doses perdidas. Foi solicitado aos pacientes que descrevessem a aceitação da medicação, considerando os efeitos positivos e negativos da mesma. A aceitação foi considerada boa ou muito boa em 32 (71,1%) dos pacientes que usaram a medicação de forma contínua (gráfico 07).

Gráfico 07 – Aceitação da medicação (danazol) pelos pacientes em uso a longo prazo.



Quando considerado apenas os pacientes que utilizam a medicação durante as crises, a aceitação da medicação foi considerada boa ou muito boa em 4 (80%) deles. Dois pacientes pararam a medicação por conta própria, sendo que um relatou que não gostava do danazol sem nenhum motivo específico e um paciente que chegou a fazer uso contínuo da medicação perdeu o acompanhamento no serviço. Uma das pacientes engravidou em uso de danazol e fez uso no 1º trimestre de gravidez sem alterações para o feto. Em nenhum pacientes foi necessária a retirada da medicação devido aos efeitos colaterais.

5.1. DISCUSSÃO

Os 10 anos de acompanhamento de pacientes com AEH e o uso de danazol a longo prazo permitiram a observação de vários pontos essenciais no cuidado desses pacientes, principalmente em nosso país onde esse tipo de avaliação ainda não havia sido realizada. A apresentação clínica e gravidade da doença apresentada no estudo confirmam o encontrado na literatura^{3,13}. No entanto, a prevalência da doença foi maior em mulheres 2,6:1, apesar de não haver diferença na incidência entre os dois sexos, exceto no AEH III. Um dado relevante é um relativo pequeno número de pacientes acompanhados, fato secundário ao desconhecimento sobre a doença, refletindo um volumoso número de subdiagnóstico, já que o serviço de Imunologia e Alergia do HC-UFMG é o centro de referência no estado de Minas Gerais, Brasil, onde seriam esperados até 2.000 pacientes com a doença. Ocorrência que também repercute no tempo de diagnóstico, com mediana de 12 anos entre o início dos sintomas e o mesmo. Esse dado também é corroborado pelo número de medicações sem indicação na doença que esses pacientes recebem quando buscam atendimento médico, tendo a maior parte recebido antihistamínicos e corticóides como tratamento, inclusive a longo prazo.

Em relação ao uso de danazol, o primeiro dado que chama atenção é um número importante de pacientes do serviço que precisam ser submetidos à profilaxia a longo prazo, 73,8%, principalmente quando comparado com países como Áustria, com uso estimado em 50%, Alemanha com 33% e Suíça com apenas 25% dos pacientes em uso de profilaxia^{5,14}. Imagina-se que esse fato seja secundário a uma limitação de medicações disponíveis para as crises, além da dificuldade de acesso a serviços de emergência com suporte para o cuidado desses pacientes no país. Apenas três (4,9%) pacientes fazem uso de ácido tranexâmico, medicação conseguida apenas por mandato judicial ou por recursos próprios.

Como esperado e demonstrado em outros estudos, o danazol mostrou relevante eficiência⁵ com 40% dos pacientes tornando-se completamente assintomáticos e apresentando um mediana de 0,28 crises por ano após o início do tratamento com a medicação. Entre os pacientes que apresentaram crises, 34,8% confirmam uso

irregular da medicação na época da mesma. A boa resposta também foi observada na profilaxia a curto prazo, evitando crise em 93,7% dos pacientes.

Segundo a literatura, não há indicação do uso de andrógenos atenuados durante as crises agudas¹⁵. No entanto, mesmo quando usada nessa situação, a medicação apresentou resposta, sendo que 81,5% dos pacientes relatam melhora dos sintomas e em 59% deles essa melhora ocorreu em menos de 12 horas.

Enquanto 54 dos pacientes já haviam sido internados antes do diagnóstico, 45,9% deles com mais de 10 internações, esse número caiu para apenas 8 pacientes precisando ser internados após o início da medicação profilática. Oito pacientes foram submetidos a intubação orotraqueal ou traqueostomia de urgência antes do diagnóstico e nenhum paciente necessitou desse procedimento após o início do tratamento. Duas (3,3%) dos pacientes acompanhados evoluíram para óbito devido a edema laríngeo, sendo que em uma delas a família afirma que a mesma fazia uso irregular da medicação.

Apenas alguns pacientes precisam de doses altas de danazol para manter os sintomas de forma controlada e 82,2% deles consegue manter-se controlado com 200mg ou menos de danazol por dia.

Dos pacientes em uso contínuo da medicação, 77,8% queixam efeitos colaterais relacionados ao uso da mesma a longo prazo. A presença de aumento de peso maior do que o mostrado nos demais estudos, inclusive entre as crianças, sendo que 13,5% dos pacientes adultos chegou a um aumento de mais de 20% em relação ao peso inicial. Outras alterações como de enzimas hepáticas, aumento de colesterol e hipertensão arterial sistêmica também foram maiores que nos demais estudos. A prevalência de dislipidemia entre os pacientes que fizeram exames complementares foi de 65,5%, enquanto na população brasileira é esperado aproximadamente 30% de prevalência¹⁶. Dado relevante devido a reconhecida associação entre dislipidemia e maior morbi-mortalidade por doenças cardio-vasculares^{12,16}. Os sinais de virilização nas mulheres também teve papel significativo. Nenhum dos pacientes abandonou o tratamento devido aos efeitos colaterais. Os efeitos adversos observados comparados com os demais estudos disponíveis são descritos na tabela 5. Nenhuma alteração considerada grave como adenoma hepático foi observada durante o acompanhamento.

Tabela 5 – Frequência (%) de efeitos colaterais associados ao uso de andrógenos atenuados - comparação entre estudos.

Autor	MINAFRA	BORK ⁵ (2008)	FRANK ¹⁷ (2006)	SLOANE ¹⁸ (2007)	KREUZ ¹⁹ (2007)	LEE ²⁰ (2006)	CICARDI ^{21,22} (1996) / (1991)	Hosea ²³ (1980)	AGOSTINI ²⁴ (1980)
N	45*	118	56	22	93	31	36 /56	69	14
Medicação	Danazol	Danazol	Danazol	Stanazolol	Danazol	Danazol e Stanazolol	Danazol e Stanazolol	Danazol	Danazol e Stanazolol
Ganho de peso	64,4	42	—	13	39	16	38/24	38	—
Alterações menstruais	56,2	42	13	30	—	17	68/80	50	21
Mialgia	2,2	12	30	—	—	—	—	28	—
Cefaléia	2,2	13	16	—	40	—	—	22	—
Alterações de enzimas hepáticas	27,6**	14	16	9	—	16	—/1,7	14	—
Dislipidemia	65,5**	10	—	30	—	—	—	—	—
HAS	33,3	1,6	—	—	30	—	25/—	—	—
Alopecia	8,9	—	13	—	—	—	—/—	17	—
Acne	28,9	9	—	13	—	9,6	11/—	8	14
Hirsutismo	37,8	18	—	30	—	32	—/—	8	—
Alterações do humor	11,1	17	32	9	47	6	—/—	16	—
Alterações do libido	4,4	2,5	9	—	—	—	—/—	14	—
Alteração da voz	22,2	14	—	—	—	—	—/—	10	—
Hematúria	—	—	16	—	—	—	—/—	13	—

* Número de pacientes que fazem ou fizeram uso contínuo de medicação (danazol).

** Porcentagem entre os pacientes que realizaram os exames laboratoriais descritos.

Há uma limitação considerável no trabalho que envolve a dose utilizada de danazol. Um número importante de pacientes modifica a dose por conta própria, sem orientação médica, tanto para redução quanto para aumento da mesma. Esse fato pode ter sido um fator de confusão na avaliação entre dose e presença de efeitos colaterais, já que não foi encontrada associação entre eles. Em uma das famílias em que uma paciente faleceu, vários parentes aumentaram a própria dose de medicação e alguns que não estavam em uso passaram a tomar.

Outra restrição do estudo foi o pequeno número de usuários que tiveram acesso a exames complementares, o que pode ser um viés nos resultados envolvendo as alterações laboratoriais, por exemplo quando considerada a possibilidade de hipercolesterolemia familiar entre os pacientes estudados.

Um dos dados mais relevantes analisados no trabalho foi a aceitação da medicação. O número de adesão ao tratamento é grande, com 77,8% dos pacientes afirmando não ter perdido qualquer dose da medicação nos últimos 3 dias. Quando solicitados para que descrevessem a aceitação da medicação, considerando os efeitos positivos e negativos da mesma, 71,1% dos pacientes classifica o danazol como bom ou muito bom.

Na literatura, foram encontrados estudos que mostravam tantos os benefícios quanto os efeitos colaterais dos andrógenos atenuados a longo prazo, a maior parte deles compatível com os achados do presente estudo. No entanto, esse estudo é inédito no Brasil e alguns achados foram mais relevantes do que nos demais trabalhos existentes, como a dislipidemia e o aumento de peso.

A efetividade da terapia com andrógenos atenuados foi considerada boa, com redução do impacto da doença na vida dos pacientes com angioedema hereditário e, apesar dos efeitos colaterais, há melhora da qualidade de vida e da própria sobrevivência, fatos evidenciados pela aceitação da medicação.

5.2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUSARO, G.V., PINTO, J.A. **Angioedema Hereditário: Perfil Clínico dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas – UFMG.** 2010. Dissertação (Mestrado Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
2. BOWEN, T., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 24, p. 1-13, 2010.
3. EBO, D.G., et al. Hereditary angioedema in childhood. **Pediatr Drugs**, v. 12, n. 4, p. 257-268, 2010.
4. BORK, K., Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 15, p. 1-8, 2010.
5. BORK, K., BYGUM, A., HARDT, J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. 153-161, feb, 2008.
6. DAGEN, C., CRAIG, T.J. Treatment of hereditary angioedema: items that need to be addressed in practice parameter. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 11, p. 1-7, may, 2010.
7. BANERJI, A., SLOANE, D.E., SHEFFER, A.L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S19-S22, jan, 2008.
8. BOWEN, T., 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. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. S30-S40, jan, 2008.
9. GLAVINA-BIANCHI, P., et al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v. 33, n. 6, 2010.

10. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. Classificação do estado nutricional. Curvas de Crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS). Disponível em: http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas_cresc_oms. Jun, 2009.
11. ANDRADE, J.P., et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, supl. 1, p. 1-51, 2010.
12. SPOSITO, A.C., et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, supl. 1, p. 2-19, abr, 2007.
13. ZURAW, B.L. Hereditary angioedema. **N Engl J Med**, v. 359, n. 10, p. 1027-1036, 2008.
14. MAURER, M., MARGEL, M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 9, n. 2, p. 99-107, feb. 2011.
15. SHEFFER, A.L. Hereditary angioedema: optimal therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 120, n. 4, p. 756-757, 2007.
16. Ministério da Saúde. Dislipidemia em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Consultoria Pública SAS/MS no 13, de 12 de novembro de 2002**. Disponível em: dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d07_01.pdf
17. FRANK, M.M. Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management in the United States. **Immunol Allergy Clin N Am.**, v. 26, p. 653-668, 2006.
18. SLOANE, D.E., LEE, C.W., SHEFFER, A.L. Hereditary angioedema: safety of long-term stanazolol therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 120, n. 3, p. 654- 658, sep, 2007.
19. KREUZ, W., et al. Adverse effects of danazol in the prophylactic treatment of hereditary or acquired C1-inhibitor deficiency. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 119, n. 1, suppl., p. s43, jan, 2007.
20. LEE, C. Hereditary angioedema: safety of long-term androgen therapy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 117, n. 2, suppl., p. s124, feb, 2006.

21. CICARDI, M., et al. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 99, n. 2, p. 194-196, feb, 1997.
22. CICARDI, M., et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 87, n. 4, p. 768- 773, apr, 1991.
23. HOSEA, S.W., et al. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. **Annals of Internal Medicine.**, v. 93,n. 6, p. 809-812, dec, 1980.
24. AGOSTINI, A., et al. Danazol and stanazolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 65, n. 1, p. 75-79, jan, 1980.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O Angioedema Hereditário é uma doença que representa grande desafio, principalmente quando considerados a natureza da doença, o desconhecimento sobre a mesma e a dificuldade de acesso a tratamentos adequados. Há um relevante impacto social, econômico e emocional na vida dos pacientes, que são submetidos a vários procedimentos até o diagnóstico e ainda permanecem sob constante risco de morte devido a imprevisibilidade da doença.

Os andrógenos atenuados são a principal terapêutica disponível em nosso meio, sendo sua eficiência considerada muito boa na prevenção dos ataques de angioedema, inclusive com ampla aceitação por parte dos pacientes. No entanto, há limitações associadas a esse tratamento. Os efeitos colaterais consequentes à terapêutica a longo prazo com danazol expõe os pacientes a riscos significativos, além da restrição do uso em mulheres e crianças.

O tratamento de crises agudas ainda é precário no Brasil. Apesar de haver novas medicações desenvolvidas, tanto para profilaxia, quanto para crises de AEH, o alto custo ou mesmo a não disponibilidade no país, tornam as mesmas ainda não acessíveis aos pacientes. Consequentemente, há um maior número de pacientes que necessitam ser submetidos à profilaxia com danazol, já que sua indicação leva em consideração as medicações disponíveis nas crises e a acessibilidade a serviços de emergência.

Principalmente no Brasil, devido às características descritas e às outras vantagens associadas a essa profilaxia a longo prazo, como baixo custo, os andrógenos atenuados ainda serão utilizados por muitos pacientes e por vários anos. O surgimento de terapias novas e mais eficientes deve aprimorar o tratamento de AEH, de forma a evitar novas crises, tratá-las de maneira mais eficiente e reduzir suas consequências.

A combinação de mínimas doses possíveis de profilaxia com danazol a longo prazo com acessibilidade a terapias eficientes para as crises serão capazes de otimizar o tratamento desses pacientes, tendo como resultado a redução do impacto da doença e de seu tratamento na vida desses, permitindo a eles o acesso a uma melhor qualidade de vida, livres do medo de incapacidade ou ataques fatais de angioedema.

7. ANEXOS

7.1. ANEXO 1 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS



ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO E USO DE ANDRÓGENOS A LONGO PRAZO: 10 ANOS DE
ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFMG

Resumo do Atendimento Individual

Nome: _____ Prontuário: _____

Número de identificação (na pesquisa): _____ Tel: _____

Data do resumo: ___/___/___

DN: ___/___/___ Sexo: Feminino Masculino

Data do diagnóstico: ___/___/___

Início dos sintomas: _____ anos

Tipo de sintomas: edema de face edema de membros dor abdominal

outros _____ duração: _____hs

Já foi internado devido aos sintomas: sim não NS/NI N° internações: _____

Necessitou de TQT ou intubação: sim não NS/NI

Prescrito na crise: anti-histamínico (resposta: sim parcial não)

adrenalina (resposta: sim parcial não)

corticóide (resposta: sim parcial não)

plasma (resposta: sim parcial não)

Danazol (resposta: sim parcial não)

outros _____ (resposta: sim parcial não)

Prescrição intercrise: anti-histamínico (resposta: sim parcial não)

corticóide (resposta: sim parcial não)

outros _____ (resposta: sim parcial não)

Desencadeantes da crise: trauma estresse infecção NS/NI

outros _____

História familiar: sim não

Número de familiares acometidos: _____

Número de óbitos na família devido à doença: _____

DANAZOL

Uso de Danazol prévio: Sim Não Por quanto tempo: _____

Dose utilizada _____mg/dia NS/NI Há quanto tempo: _____

Uso de Danazol atual: Sim Não Data início: ___/___/___

Dose atual: _____mg/dia Doses diárias: _____ Há quanto tempo: _____

Usou Danazol durante crises: Sim Não Dose utilizada _____mg

Resposta: sim parcial não Quanto tempo demorou a resposta: _____hs

Usou Danazol como profilaxia de procedimento: sim não NS/NI

Qual o procedimento: _____ Teve crise apesar do uso: sim não NS/NI

Número de doses perdidas nos últimos 3 dias: _____

Aceitação da medicação:     
1 2 3 4 5

Quantas crises já apresentou após início da medicação: _____

Estava em uso regular da medicação quando iniciou a crise: sim não NS/NI

Já foi internado devido aos sintomas após o início da medicação: sim não
NS/NI Nº internações: _____

Necessitou de TQT ou intubação após o início da medicação: sim não NS/NI

Efeitos colaterais: ganho de peso aumento de pêlo alteração da libido
aumento da PA difícil controle de PA em pte previamente hipertenso
seborréia acne alteração da voz alteração menstrual outros:

Acompanhamento laboratorial

Data				
C1-INH				
C1-INH qualit				
C4 (s/ crise)				
C4 (c/ crise)				
HMG				
Hb				
Htc				
Plaq				
GL				
Seg				
Linf				
Mono				
Eos				
TGO				
TGP				
GGT				
FA				
Ur				
Cr				
TP c/p				
Ativ Prot				
RNI				
PTT c/p				
Coolest T				
LDL				
HDL				
Triglic				
Glicemia				

Ultrassonografia abdominal

Data	Resultado

Data	Peso	PA

7.2. ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0368.0.203.000-09

**Interessado(a): Prof. Jorge Andrade Pinto
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de março de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Angioedema hereditário: oito anos de acompanhamento no ambulatório de imunodeficiências primária do Hospital das Clínicas-UFMG**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**