

GUSTAVO VIANA FUSARO

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES EM
ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Jorge Andrade Pinto

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina UFMG

GUSTAVO VIANA FUSARO

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES EM
ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais
como requisito parcial à obtenção do
Título de Mestre em Medicina

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientador: Prof. Jorge Andrade Pinto

Belo Horizonte

2010

*Aos meus pais,
pelo exemplo de vida*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Jorge Andrade Pinto, os maiores e mais sinceros agradecimentos.

Obrigado pela competência na orientação deste trabalho.

Dra. Luciana Cunha, obrigado pelo incentivo e ajuda constante em todas as fases do trabalho.

Aos meus pais, Paulo e Iêda, pela formação que me permitiram ter, pelo apoio infinito e exemplo de vida.

À Maria Fernanda, pela paciência, pelo apoio em todos os momentos e pelo companheirismo por ocasião da conclusão deste trabalho.

Aos amigos da DIP, Manoel, Jeferson, Jerre, Fabiana e Flávia pela disponibilidade em ajudar sempre.

Gostaria de agradecer aos meus mestres, que me ensinaram muito mais que medicina: Dr. Ronaldo Mourão Gontijo, Dr. Hildergado Luna de Almeida, Dr. Vítor Galhardo, Dr. Virgílio Cândido Tosta de Souza, Dr. Paulo Henrique Brandão, Dr. Paulo Opperman, Dra. Fátima Abdalla, Dr. José Carlos Corrêa, Dr. Edson Moraes, Dr. Sidnei Delaílson, Dr. José Mariano Jr., Dr. Paulo A. M. Camargos.

Obrigado aos amigos e familiares que estiveram ao meu lado e sempre torceram por mim, em especial a minha avó Cecília e minha Tia Luciana.

"Qualquer coisa que você possa fazer ou sonhar, você pode começar. A ousadia tem genialidade, poder e magia em si."

Johann Wolfgang Von Goethe

RESUMO

INTRODUÇÃO: Angioedema Hereditário (AEH) devido à deficiência do inibidor de C1 (C1 INH) é uma doença caracterizada por edemas recorrentes de pele e mucosa, dores abdominais e comprometimento de vias aéreas. Ainda é uma doença pouco conhecida pelos médicos e muitas vezes não diagnosticada.

MÉTODOS: Este estudo analisa as características clínicas de pacientes portadores de AEH em acompanhamento no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS: Um total de 31 pacientes com angioedema hereditário foram estudados, 18 homens e 13 mulheres, com idade entre 10 e 62. Eles pertencem a oito famílias e, na maioria dos pacientes, os sintomas iniciaram na segunda década de vida. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 13 anos (variação: um mês - 40 anos). Na grande maioria dos pacientes, os ataques foram precipitados por trauma, pressão e/ou estresse emocional. Edema na pele foi relatado por 15 pacientes e as dores abdominais foram relatados por 12 pacientes como manifestação clínica inicial da doença. Sintomas respiratórios foram reportados por quatro pacientes, dois deles com edema de laringe. Todos os pacientes apresentaram níveis baixos de C4 e apresentavam deficiência quantitativa do inibidor de C1. O tratamento profilático com androgênios atenuados foi administrado em 28 pacientes e foi efetivo em 24, com metade deles referindo algum efeito adverso.

CONCLUSÃO: As características descritas são similares àquelas reportadas na literatura e o tratamento profilático com androgênios atenuados tem sido efetivo no controle dos sintomas. O diagnóstico é ainda tardio para a maioria dos pacientes.

ABSTRACT

RATIONALE: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency is clinically characterized by relapsing skin and mucosal swelling, abdominal pain and life threatening upper airway obstruction. It still is a disease poorly known by doctors and underdiagnosed.

METHODS: This study analyzed the characteristics and outcome of patients with hereditary angioedema from Pediatric Immunology Division of the Clinical Hospital – Federal University of Minas Gerais.

RESULTS: A total of 31 hereditary angioedema patients have been studied, 18 male and 13 female, with age between one month and 40 years. They belonged to eight families and usually had begun to present clinical symptoms within the second decade of life. Diagnosis had been made from 1 month to 40 years after first symptoms. Spontaneous swelling was frequent, but attacks were also precipitated by trauma, pressure and emotional stress. Skin swellings were presented in 15 patients and abdominal pain attacks were related by 12 patients how initial symptoms. Respiratory symptoms were experienced by four patients, two of them presented laryngeal edema. Low levels of C4 had been noticed in all patients. Prophylactic treatment with attenuated androgens was administered in low doses to 28 patients and was totally effective in 24, without significant side effects.

CONCLUSION: The described characteristics are similar to those reported in literature and the prophylactic treatment with attenuated androgens has been effective in controlling manifestations. The diagnosis is still late for some patients.

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Artigo: Angioedema Hereditário: Perfil Clínico dos Pacientes em Acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

GRÁFICO 1: Manifestações Clínicas Iniciais de Angioedema Hereditário

GRÁFICO 2: Fatores Desencadeantes das Crises de Angioedema

TABELA 1: Características Sócio-Demográficas dos Pacientes Portadores de Angioedema Hereditário

TABELA 2: Tratamento farmacológico e efeitos adversos nos pacientes portadores de Angioedema Hereditário

TABELA 3: Conhecimentos e Atitudes dos Pacientes em Relação ao Angioedema Hereditário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEH	Angioedema Hereditário
C1 INH	Inibidor de C1 esterase
CD59	Protectina
CH50	Complexo Hemolítico 50%
DAF ou CD55	Fator de Aceleração de decaimento
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
FXII	Fator XII
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
MAC	Complexo de Ataque à Membrana
MASP	Serina Proteinase Associada à Manose
MBL	Lectina Ligante da Manose
MCP ou CD46	Proteína Co-fator de Membrana
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1 Sistema Complemento	12
2 Tipos de Angioedema Hereditário	18
3 Fisiopatologia	20
4 Manifestações Clínicas	23
5 Diagnóstico	27
6 Tratamento	31
7 Tratamento em Crianças	38
8 Angioedema Hereditário na Gravidez	42
OBJETIVOS	43
METODOLOGIA	44
RESULTADOS	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ARTIGO: ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES PORTADORES DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO EM ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFMG	55
CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
ANEXO 1:	68
Questionário/Instrumento de coleta para dados	69

INTRODUÇÃO:

Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante caracterizada por mutações no gene do inibidor de C1 esterase (C1 INH), uma proteína reguladora não apenas da ativação das vias do complemento, mas também dos sistemas enzimáticos plasmáticos da coagulação e do sistema gerador das cininas. Atinge 1:10000 à 1:150000 pessoas, sem predileção por raça ou sexo (NZEAKO, 2001).

Uma das mais antigas descrições da doença data de 1840, quando Graves descreveu pacientes com episódios recorrentes de angioedema. Em 1882, Quincke descreveu uma série de sintomas relacionados aos pacientes que apresentavam angioedema, como edemas periféricos, ataques auto-limitados de dores abdominais e comprometimento de vias aéreas (QUINCKE, 1882).

Pouco tempo depois, em 1888, Osler descreveu a doença observando-a em cinco gerações de uma mesma família e identificou a herança autossômica dominante que, hoje se sabe, está associado ao AEH (OSLER, 1888).

Com os estudos de Landerman et al. (1962) e Donaldson e Evans (1963) concluiu-se que o AEH era decorrente da deficiência do C1 INH e que essa proteína era o primeiro inibidor da caliceína plasmática. O C1 INH é uma glicoproteína (alfa-globulina sérica) da família das serpinas de inibidores da protease, codificada no cromossomo 11 e o principal órgão responsável pela sua síntese é o fígado (DAVIS, 2001). Várias mutações podem ser responsáveis pelo defeito - algumas sendo mutações pontuais outras pequenas deleções (CARUGATI, 2001).

A doença é caracterizada por episódios recorrentes de edema periférico, usualmente em mãos e pés, ocasionalmente em genitália, face e laringe (FRANK, 2006). Não apresenta associação com dor, embora o edema isolado com perda da flexibilidade do tecido pode causar algum desconforto. Pacientes comumente referem dor abdominal severa secundária a edema de parede intestinal. Vômitos, particularmente antes dos ataques abdominais, são referidos com frequência pelos pacientes. Quadros de constipação ou diarreia podem ocorrer, principalmente no fim dos episódios de dores abdominais. Embora não apresentem indicação, procedimentos cirúrgicos são realizados em alguns casos devido à severidade da dor, e principalmente, quando a doença ainda não foi diagnosticada. Em geral, os edemas, embora sejam desconfortáveis, não trazem risco de morte ao paciente, exceto quando acomete a via aérea. Nestes casos, podem levar à asfixia e morte. Relata-se que um terço dos pacientes não tratados já apresentou pelo menos um episódio de anafilaxia (GELFAND, 1976).

Raramente, homens referem edemas em região genital com envolvimento de pênis e testículos (FRANK, 2006).

As crises de angioedema são geralmente precedidas por pródromos. Os pacientes apresentam sensação de formigamento nas áreas onde os ataques se iniciarão e alguns deles descrevem presença de áreas eritematosas na pele, não pruriginosas e indolores (AGOSTONI, 1999).

Embora os ataques sejam esporádicos e não tenha uma causa definida, alguns pacientes notam que um trauma em determinado local é o responsável pelo aparecimento dos edemas. Geralmente, os ataques não são simétricos, não acometem vários locais ao mesmo tempo, mas podem passar de uma mão para outra ou de um pé para outro, por exemplo. Um segundo fator causal que os pacientes freqüentemente relatam está relacionado a situações de estresse. Estudos mostram que um terço dos pacientes refere que o trauma é o principal responsável pelo aparecimento das lesões e um terço refere o estresse como desencadeador da crise (FRANK, 2008).

1 – Sistema Complemento

O sistema complemento é um conjunto de no mínimo 30 proteínas plasmáticas que podem fazer parte da resposta imunológica, tendo como resultado final a formação de fatores quimiotáticos, anafilatoxinas, opsonização e lise de células ou de microorganismos. No sistema complemento, aparecem fenômenos microscópicos e clínicos, a partir de um fenômeno molecular por ativação de várias proteínas plasmáticas. É possível haver opsonização de microorganismos, predominando *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, lise de bactérias extracelulares, de células infectadas por vírus, de fungos, de bactérias intracelulares e de células anômalas. Os resultados podem ainda ser de broncoespasmo, vasodilatação periférica, edema de mucosas até choque anafilactóide (TOMLINSSONS, 1993).

Cascata de amplificação e símbolos no sistema complemento:

O sistema complemento funciona sob a forma de cascata, sendo que cada componente ativa o seqüencial. Trata-se de uma cascata de amplificação porque cada componente atua em vários componentes seguintes, resultando ao final na ativação de milhares de moléculas.

Os componentes do complemento são em geral referidos por números (C1, C2, C3, C4, C4, C5, C6, C7, C8, C9). Entretanto, a seqüência da cascata não segue a ordem numérica, uma vez que inicialmente foram conhecidos os componentes do complemento e só depois a seqüência da cascata de ativação.

As proteínas plasmáticas componentes do sistema complemento são quase sempre enzimas proteolíticas, denominadas zimógenos, as quais podem ser autoclivadas quando estimuladas, dando origem a frações, designadas por siglas, do número do complemento seguido por letras minúsculas, indicando os fatores resultantes da clivagem, como C3a, C3b. O fator B e a properdina não são zimógenos. Uma barra sobre a sigla do componente significa que este se encontra sob a forma ativa. Uma vez ativada uma proteína do complemento, esta não sofre nova ativação, sendo designada pela i precedendo o componente referido: iC3 (JOBIM, 2006).

Vias de Ativação do Complemento:

Existem três vias de ativação do sistema complemento: a clássica, a alternativa e a das lectinas, tendo todas como resultado final a lise. As três vias apresentam a mesma seqüência de ativação depois do componente C5, sendo que, a partir desse ponto, fala-se em via efetora comum às três vias. O componente comum para todas as vias é o C3, de maior concentração plasmática.

O sistema complemento faz parte da resposta imunológica inespecífica, pois já ao nascimento estão presentes no plasma os componentes do complemento, e a cascata de ativação ocorre sempre da mesma forma. A via clássica é um ponto de união entre a resposta inespecífica e a específica, uma vez que necessita de imunoglobulinas para sua ativação (KIRSCHFINK, 2001).

Via Clássica do Complemento:

A via clássica é também conhecida como via adaptativa, apesar de seus componentes terem todas as características de uma resposta inata, apenas necessitando da resposta adaptativa humoral para o início de sua ação.

A via clássica inicia pela ativação do componente C1q. Para tanto, é necessária a formação de anticorpos contra os antígenos que devam ser destruídos, daí ser esta via mais demorada que a alternativa. As imunoglobulinas capazes de ativar a via clássica do complemento são a IgM (a mais potente ativadora), a IgG1 e a IgG3, sendo que a IgG2 ativa em pequena escala o sistema complemento, e a IgG4 não apresenta capacidade para essa ativação (CECCON, 2001).

São necessárias duas imunoglobulinas IgG ou uma IgM para que a ativação seja iniciada. A união dessas imunoglobulinas dá-se pela porção Fc da imunoglobulina, mais precisamente pelo terceiro domínio ou regiões CH2. Na IgM a união pode se dar também pelo quarto domínio ou regiões CH3. A IgM é a imunoglobulina que melhor ativa o complemento, provavelmente pelo fato de ser um pentâmero e por apresentar em cada monômero dois locais de união ao anticorpo.

Em algumas condições, a via clássica pode ser ativada independentemente da presença de imunoglobulinas, fato passível de ocorrer na presença de proteína C reativa, ácaros, Mycoplasma, Retrovírus (COOPER, 1985).

O componente C1q tem a forma de um buquê, com união pelas partes que constituiriam os botões desse buquê. O C1q une-se à imunoglobulina e não diretamente ao antígeno ou célula que irá sofrer lise, estando o anticorpo ligado ao antígeno por sua porção Fab. Após essa união, ocorre ativação do componente seguinte, o C1r, cuja ação é ativar o componente C1s, formando-se o complexo C1qrs. Para a formação de C1qrs há necessidade da presença de cálcio e de magnésio, especialmente cálcio, já tendo sido observado que, em condições de acentuada hipocalcemia, forma-se um menor número de tais complexos.

O C1qrs ativado atua sobre o componente C4, o qual contém o grupamento tioéster em seu interior, que, ao ser exteriorizado, libera energia termodinâmica, permitindo uma ligação covalente aos grupos amino e hidroxil, tornando o componente C4 ativado. Vários integrantes do complemento estão sujeitos à mesma forma de ativação. O C4 ativado é cindido em C4a e C4b, sendo C4a perdido no plasma, enquanto o componente C4b, a fração mais pesada dos dois, une-se ao complexo C1qrs, dando continuidade à cascata. Há ativação de C2, necessitando de cálcio e magnésio, principalmente magnésio. O componente C2 é também cindido, sendo que C2b é perdido no plasma com ação não bem definida, e C2a, a fração mais pesada dos dois componentes, continua a cascata unindo-se a C4b. Forma-se, então, o complexo C4b2a, sendo C4b o primeiro componente a se ligar diretamente ao antígeno.

O complexo C1qrs-C4b-C2a, sendo uma C3 convertase, ativa o componente C3, cindindo-o nas frações C3a e C3b. A C3 convertase pode ativar vários componentes C3.

O componente C3a é um fator quimiotático para neutrófilos, monócitos e macrófagos, células que contêm receptores para C3a, atraindo tais células para o local onde está havendo a defesa imunológica. O componente C3a é ainda uma anafilatoxina, ou seja, tem a capacidade de degranular mastócitos e basófilos. O C3a promove a liberação de grânulos pré-formados, como a histamina, além da ativação de fosfolipase A2. A fosfolipase A2 ativa a cascata do ácido aracônico, com conseqüente liberação de mediadores neoformados (leucotrienos e prostaglandinas). Esse mecanismo pode resultar em vasodilatação periférica, aumento da permeabilidade capilar e broncoconstrição.

Em condições habituais de defesa, as atividades biológicas do complemento são benéficas, como o aumento da permeabilidade capilar, que permite a passagem de elementos de defesa para a circulação sanguínea. Em condições de excesso de atividade desses componentes, o mecanismo pode ser prejudicial, podendo levar a choque anafilactóide (KOHL, 2001).

O C3b é uma opsonina, pois tem a capacidade de revestir microorganismos, facilitando a fagocitose dos mesmos. A opsonização ocorre porque os neutrófilos, monócitos e macrófagos contêm receptores para C3b. Esse componente é ainda uma fração mais pesada do que o C3a, e, provavelmente por isso, o C3b que não foi utilizado para fagocitose, irá continuar a cascata do complemento.

O complexo C4bC2aC3b é uma C5 convertase, cindindo C5 em C5a, que é um quimioatante e uma anafilatoxina. O C5a é um fator mais potente do que o C3a, por ser mais estável. Neutrófilos, monócitos e macrófagos apresentam receptores para C5a e C5b.

O C5b, o componente mais pesado das duas frações, continua a ativação do complemento, ativando o C6. A partir desse ponto, a cascata continua seguindo a ordem numérica: C6 ativa C7, que ativa C8, a qual ativa C9, constituindo-se a via efetora ou comum. Forma-se, então, C5bC6C7C8C9, conhecido como complexo de ataque à membrana (MAC), cuja formação não é enzimática, havendo somente união dos últimos componentes do complemento.

O MAC promove uma alteração funcional dos fosfolípidios da membrana citoplasmática. A união de moléculas hidrofóbicas dará origem à formação de um canal hidrofílico no seu interior. O resultado final será a livre passagem de moléculas, como enzimas, provenientes do meio externo através do canal formado, entrada de água com intumescimento celular e conseqüentemente ruptura da célula infectada, da célula anômala ou da parede do microorganismo infectante (VARGA, 2003).

Via Alternativa do Complemento:

A via alternativa do complemento inicia pelo componente C3, não sendo necessária à formação de imunoglobulinas, tendo como resultado uma ativação mais rápida do sistema complemento. O componente C3 circula de forma inativa no plasma, com o grupamento tioéster intacto. Determinadas alterações na configuração espacial de C3, como hidrólise, expõem esse grupamento e há ativação de C3. Assim, o C3 pode ser ativado diretamente por lipopolissacarídeos de toxinas bacterianas ou de cápsulas de microorganismos, manose presente em várias bactérias, fator do veneno de cobra, zimosan de leveduras, tripanossomas, ácaros da poeira doméstica, células infectadas pelo vírus Epstein Barr, fragmentos Fab das imunoglobulinas, agregados de imunoglobulinas de isótipo A, *Cryptococcus*, *Candida albicans* e *Aspergillus*.

Frente a tais agentes extrínsecos, a fração C3 é ativada e cindida nos componentes C3a e C3b, com as mesmas funções de quimiotaxia, anafilatoxina para C3a e opsonização para C3b. O componente C3b continua a cascata, unindo-se ao fator B do complemento, com formação de C3bB. Na presença de fator D do complemento, B é clivado em Ba e Bb. O componente Ba é perdido no plasma, enquanto Bb une-se a C3bB dando origem a C3bBb.

A proteína plasmática properdina, na presença de magnésio, estabiliza o complexo C3bBb, formando C3bBbP, que é uma enzima C3 convertase. Na ausência de properdina, C3bBb dissocia-se facilmente. C3bBbP ativa uma nova molécula de C3, originando novos componentes C3a e C3b, com as mesmas atividades biológicas. C3b continua a ativação, unindo-se a C3bBb, formando C3bBbC3b, que é uma C5 convertase. Por intermédio da C5 convertase, essa fração é cindida em C5a e C5b, com as atividades biológicas conhecidas.

O componente C5b recém formado continua a cascata com ativação seqüencial de C6, C7, C8 e C9 pela via efetora. Ocorre o mesmo mecanismo de alteração funcional dos fosfolipídios da membrana pelo MAC, com formação de canal internamente hidrofílico, entrada de água, intumescimento celular e, finalmente, lise (FERRIANI, 1990).

Via das Lectinas:

Na filogenia, a ativação por lectinas foi à primeira via descrita para o sistema complemento. As lectinas são proteínas ligantes da manose, ou seja, podem se unir a grupamentos manose terminal de muitas bactérias gram-negativas e gram-positivas (lectina ligante da manose ou MBL). Após a união lectina-manose, ocorre a ativação da enzima (zimógeno): serina proteinase associada à manose (MASP 1 e 2).

A MBL é homóloga a C1q, e a MASP a C1r e C1s. MASP ativada leva à clivagem de C4 seguida de C2, continuando de forma análoga à via clássica. A união de lectina e manose do microorganismo estimula a produção de IL-6 por hepatócitos, que, por sua vez, aumenta a síntese de lectina, amplificando a ativação dessa via.

Assim, as três vias têm as mesmas atividades biológicas: gerar a quimiotaxia, facilitar a fagocitose, liberar anafilatoxinas e promover a lise de células ou de microorganismos (VARGA, 2003).

Interação entre sistema complemento e coagulação:

O sistema coagulação é outra cascata de enzimas proteolíticas ou zimógenos, que auxilia a contenção do processo infeccioso com a formação de coágulos que tentam impedir a disseminação de patógenos pela circulação sanguínea. O componente C3b pode ativar o fator de Hageman da coagulação, ativando a protrombina, que forma a trombina, havendo transformação de fibrinogênio em fibrina, o que resulta no aparecimento de coágulo. Se a ativação ocorrer de forma exacerbada, o fenômeno pode progredir até a coagulação intravascular disseminada.

A bradicinina do sistema de coagulação, por sua vez, também pode ativar C3b, com conseqüente ativação do complemento (NORSWORTHY, 2003).

Biossíntese e regulação do complemento:

A síntese da maioria das proteínas do complemento ocorre nos hepatócitos: C1r, C1s, C3, C6, C8 e C9. Os macrófagos normalmente sintetizam C2, C4, C5 e fator B, e já foi demonstrado que, em condições especiais, têm capacidade de síntese de outros componentes, embora em menor escala. As células epiteliais intestinais sintetizam o componente C1q; as células esplênicas podem sintetizar C5 e C8. Há evidências para os componentes do complemento de que sua síntese esteja sob um controle genético.

A via clássica é ativada exacerbadamente quando ocorre a formação de anticorpos em excesso ou de imunoglobulinas anômalas, tal como pode acontecer em doenças auto-imunes. A via alternativa pode ser continuamente ativada por agentes extrínsecos. Existem mecanismos reguladores para que não ocorra ativação constante do complemento (PAIVA, 1995).

O inibidor da C1 atua como um dos principais mecanismos inibitórios. Pode-se unir ao local de atividade C1r e C1s ou a C1q livre ou inativar MASP, inibindo a ativação de C1 da via

clássica e a via das lectinas. Inibe também o fator de Hageman ativado, resultando em inibição do sistema de coagulação, do sistema fibrinolítico e do sistema gerador de cininas. A deficiência quantitativa ou qualitativa do inibidor da C1 leva a uma exacerbação da atividade do complemento, tendo menores efeitos na coagulação e na fibrinólise.

A proteína CD59 (protectina) encontra-se em quase todas as células, principalmente nas nucleadas. A CD59 da membrana da célula a ser destruída une-se a C8, impedindo a inserção de C5bC6C7C8 e o desdobramento de C9, não havendo formação de MAC e de lise final.

O fator de aceleração de decaimento (DAF ou CD55) de leucócitos, plaquetas e hemácias aumenta a clivagem da C3 convertase C3bBb, impedindo a via efetora comum do complemento. A proteína co-fator de membrana (MCP ou CD46) presente em leucócitos atua como co-fator da enzima fator I, impedindo que o fator I promova a clivagem de C4b e de C3b. O fator H plasmático é co-fator para a mesma enzima, ocorrendo à união de C3b ao fator H, diminuindo a união de C3b ao fator B, com menos clivagem de C3b. A proteína ligante de C4 é co-fator do fator I, inibindo, por sua vez, o catabolismo de C4b (ITURRY-YAMAMOTO, 2001).

A fibronectina presente no plasma une-se ao complexo C5bC6C7, não permitindo que o composto se insira na camada fosfolipídica da superfície celular, impedindo a atividade biológica final do complemento (FORTE, 2007).

2 – Tipos de Angioedema Hereditário

O AEH apresenta-se sob duas formas bem conhecidas, que são o AEH tipo 1 e o AEH tipo 2 (NZEAKO, 2001). Em 2000, Bork descreveu um novo tipo que ocorriam em mulheres e não estavam associados com ausência de alterações nos níveis séricos, na função do C1 INH e dos demais componentes do sistema complemento. Foi chamado de angioedema hereditário com C1 INH normal ou angioedema hereditário tipo 3 (BORK, 2000).

Em 2006, Bork et al. identificaram 2 mutações genéticas que seriam responsáveis pela ocorrência deste novo tipo de AEH. Essas mutações encontravam-se no mesmo locus, 5q33-qter do gene do fator XII de coagulação do cromossomo 5. Uma mutação levou a substituição da treonina pela lisina (p.Thr309Lys) e na outra, a substituição da treonina pela arginina (p.Thr309Arg) (BORK, 2006).

Como essas mutações no gene do fator XII foram descobertas em algumas famílias com AEH tipo 3 mas não em outras, distinguiram-se assim as seguintes formas (BORK,2009):

- AEH derivado das concentrações antigênicas e funcionais do C1 INH (AEH-C1-INH; apresentando subtipos I e II, com numerosas mutações).
 - ✓ Subtipo I: o defeito é quantitativo e ocorre na grande maioria dos casos, em aproximadamente 80% dos pacientes.
 - ✓ Subtipo II: defeito funcional que acomete cerca de 10% dos pacientes.
- AEH causada por 2 mutações no gene fator XII (AEH-FXII).
- AEH – desconhecido, que não se caracteriza a causa genética (atividade normal de C1 INH, sem mutações no gene que codifica a C1 INH ou o FXII).

O quadro clínico dos vários tipos de AEH é idêntico, caracterizado por edema recorrente da derme profunda, tecido celular subcutâneo e submucosa, com duração média de 24 a 72 horas, localizado principalmente na face, orofaringe, extremidades e genitália. Geralmente não há prurido e/ou urticária associados. O acometimento do sistema digestivo é acompanhado freqüentemente de dor abdominal e ascite, como também alteração do trânsito intestinal e pancreatite, em um quadro que pode ser erroneamente confundido com abdome agudo. A asfixia, por exemplo, de laringe, é a complicação mais freqüente e pode levar a morte (FRANÇA, 2000). BORK descreveu treze famílias com AEH e as mutações p.Thr309Lys ou p.Thr309Arg no gene FXII, os sinais e sintomas clínicos, fatores que precipitam o surgimento dos ataques e o tratamento. Devido à alta prevalência do sexo feminino no fenótipo desta doença autossômica dominante, o foco do estudo baseou-se na investigação da interação de estrógeno com a atividade da doença.

Das treze famílias estudadas que apresentavam mutações no gene FXII, onze apresentavam mutação p.Thr309Lys e duas famílias apresentavam a mutação p.Thr309Arg.

Foram estudados trinta e cinco pacientes destas treze famílias. Trinta e dois pacientes carregavam a mutação p.Thr309Lys e três apresentavam a mutação p.Thr309Arg.

Na maioria dos pacientes os sintomas clínicos iniciaram na segunda década de vida. Edema cutâneo, dor abdominal, edema labial, laringe e de vulva foram os sintomas relatados por eles (BORK, 2009).

3 - Fisiopatologia

O C1 INH é uma alfa-globulina plasmática da família de inibidores de proteases séricas, produzida pelo hepatócito (MARKOVIC, 2000). As suas funções biológicas primordiais são a prevenção de uma permeabilidade vascular excessiva, resultante da regulação do sistema de síntese das cininas, e a regulação da via clássica de ativação do complemento (DAVIS, 2003). A sua atividade reguladora manifesta-se ainda sobre as vias da lectina (manoses), via alternativa da ativação do complemento, sistema intrínseco da coagulação e sistema fibrinolítico.

O gene que codifica a produção de C1 INH encontra-se na sub-região 11q12-q13.1 do cromossoma 11 e, atualmente, estão descritas mais de 150 mutações responsáveis por uma expressão reduzida da proteína funcional (ZURAW, 2003).

A deficiência quantitativa ou qualitativa de C1 INH desencadeia uma ativação espontânea, descontrolada e inadequada do sistema de síntese das cininas, com aumento da produção de bradicinina devido a não regulação da ativação da calicreína plasmática, do fator XIIa e do sistema complemento, com diminuição dos níveis de C4 e C2. A bradicinina e os peptídeos derivados do C2, com atividade *cinina-like*, parecem ser os principais mediadores responsáveis pelo extravasamento de plasma nas camadas cutâneas profundas e mucosas, com conseqüente aparecimento de edema localizado durante as crises (KAPLAN, 2002).

Em 1962, Landerman et al sugeriram que pacientes com AEH teriam um defeito genético em um inibidor de um fator responsável pela permeabilidade sanguínea, provavelmente a calicreína. Esta observação foi importante para as conclusões posteriores de Donaldson e Evans de que, os níveis sanguíneos de uma proteína, primeiramente denominada de inibidor de C1 esterase, e agora apenas inibidor de C1 (C1 INH), encontravam-se em baixos níveis na maioria dos pacientes com AEH. Estudos posteriores conduzidos por Rosen et al demonstraram que 85% dos pacientes (tipo1) apresentavam níveis baixos de C1 INH e 15% dos pacientes (tipo 2) apresentavam níveis normais ou elevados de uma proteína não funcionante (ROSEN, 1965).

Pacientes com AEH tipo 1 um têm um defeito genético que não sintetiza o C1 INH ou apresenta uma falha na secreção desta proteína, enquanto o defeito do tipo 2 está na alteração funcional da mesma.

O gene responsável por codificar a enzima C1 INH tem sido clonado e seqüenciado e um grande número de mutações da molécula de C1 INH tem sido descrito. É importante notar que 25% dos pacientes não têm história familiar e provavelmente são responsáveis por novas mutações.

O C1 INH é importante para a regulação da via clássica do complemento. Na deficiência desse regulador, a via clássica fica continuamente ativada, havendo excesso de formação das anafilatoxinas C3a e C5a. Como consequência, há vasodilatação e edema de pele e mucosas, especialmente em lábios, pálpebras, dorso de pés e mãos, sistema digestivo, orofaringe e glote, acompanhadas ou não por placas eritematosas não pruriginosas.

A patogenia do AEH com C1 INH normal inclui alterações no sistema de formação e degradação das cininas (CUGNO, 2003) e/ou do sistema da coagulação (NZEAKO, 2001). O mediador responsável pela formação do edema no AEH com C1 INH normal ainda não foi identificado, mas as semelhanças clínicas com o AEH tipo 1 (sintomas semelhantes, precipitação ou exacerbação do quadro com uso de estrogênios e inibidores da ECA e ausência de resposta a anti H1 e corticosteróides) apontam para a bradicinina como o principal mediador também do AEH com C1 INH normal (BORK, 2006). O C1 INH, além de atuar no sistema do complemento, também é responsável pela inibição da atividade de outras proteases, como a calicreína e o fator XIIa/XII_f, que participam da formação da bradicinina. No AEH tipo 1, o C1 INH está diminuído, o que resulta na ausência de inibição da síntese de bradicinina, mas, no AEH com C1 INH normal, a alteração deve estar em outro ponto desta cascata de reações. Como o fator XII atua na cascata de formação das cininas e pode ter seus níveis aumentados pela ação de estrógenos exógenos, tornou-se alvo dos estudos.

Como citado anteriormente, Bork descreveu 2 mutações em 35 pacientes com AEH com níveis normais de C1 INH, exatamente na mesma posição do exon 9 do gene do fator XII do sistema de coagulação. A mutação “1” encontrada em 32 pacientes, ocasiona a substituição de um resíduo treonina por lisina (p.Thr309Lys) e a mutação “2” encontrada em 3 pacientes resulta na substituição de um resíduo treonina por arginina (p.Thr309Arg) (BORK, 2009).

Como as mutações acima descritas estavam ausentes nos 14 pacientes restantes com AEH com C1 INH normal, acredita-se que esta seja uma condição genética heterogênea, sendo possível a existência de mutações em outras regiões do gene do fator XII ou em outros genes.

O papel do estrogênio na patogenia de AEH com C1 INH normal ainda não foi elucidado. Apesar de estar diretamente relacionado ao desencadeamento e exacerbação dos sintomas em algumas pacientes, conforme descrito na literatura (BINKLEY, 2000), sua presença parece não ser essencial em todos os casos. Em análise de 228 pacientes com angioedema recebendo anovulatórios orais ou terapia de reposição hormonal (BORK, 2003), foi observado que, apenas 24 (62%) de 39 pacientes com AEH com CI INH normal tinham sintomas induzidos ou exacerbados pelo estrogênio exógeno. Resultados semelhantes foram encontrados em mulheres

com AEH tipo 1. Estas pacientes, cujos sintomas são precipitados por estrogênio, podem formar um subgrupo dentro do quadro do AEH com C1 INH normal, talvez com polimorfismos genéticos específicos não identificados (BORK, 2006). Cabe ressaltar que os estrogênios podem regular positivamente a transcrição do fator XII, aumentar os níveis de pré-caliceína, diminuir os níveis de C1 INH e diminuir a atividade da ECA, ações que resultam em interferências tanto nas vias de produção quanto de degradação das cininas (BORK, 2004).

Uma vez que o AEH com C1 INH normal está presente em gerações sucessivas nas famílias acometidas com aparente transmissão entre indivíduos do sexo masculino também, acredita-se que esta é uma condição de herança autossômica dominante, com penetrância reduzida, dado a presença de carreadores assintomáticos tanto do sexo masculino quanto do feminino (BORK, 2006).

A participação das drogas inibidoras da ECA tanto no AEH tipo 1 quanto no com AEH com C1 INH normal parecem ser decorrentes do papel da ECA na degradação da bradicinina (NZEACO, 2001).

A ocorrência rara de sintomas em indivíduos do sexo masculino geneticamente afetado pode ser consequência da ausência de algum fator de risco exclusivo do sexo feminino (por exemplo, aumento da transcrição do fator XII por estrogênios) (CICHON, 2001) ou pela presença de algum fator de proteção específico do sexo masculino, ou os sintomas em homens podem ocorrer somente diante de algum fator desencadeante, como por exemplo, o uso de inibidores da ECA (BORK, 2006).

Vale ressaltar que estudos mostram que os níveis plasmáticos do C1 INH não estão associados com a severidade da doença. Em outras palavras, pacientes que têm níveis muito baixos de C1 INH podem não ter sintomas muito severos da doença, enquanto pacientes que não têm níveis tão baixos podem ter sintomas muito graves da doença. As razões para isso ainda não estão bem estabelecidas (LANDERMAN, 1962).

Outro aspecto importante é o fato de que pacientes com AEH têm uma incidência maior de doenças autoimunes, embora os sintomas sejam leves (AGOSTONI, 1992). O tipo de doença autoimune é variável e são descritos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, hipo ou hipertireoidismo e doença inflamatória intestinal. Estudos com grande número de pacientes mostraram um aumento nas células T helper e que, esta elevação, era inversamente proporcional ao nível de C4 no plasma (CICARDI, 2003). A ativação constante do sistema complemento nestes pacientes leva a níveis baixos de C4, aumento dos níveis de células T helper, e uma elevada incidência de autoimunidade.

4 – Manifestações Clínicas

Idade de início dos sintomas:

A idade de início dos sintomas é variável. Em geral, os principais sintomas ocorrem na infância, entre 2 e 12 anos. Segundo estudo realizado por Cicardi, os sintomas aparecem durante a primeira década de vida em 50% dos pacientes, em 35% dos pacientes na segunda década de vida, em 15%, após a segunda década de vida. O retardo no início dos sintomas e a falta de ocorrência familiar alertam aos profissionais médicos de que o angioedema possa ser adquirido. O angioedema adquirido pode estar associado a doenças linfoproliferativas, doenças autoimunes, vasculites e infecções (GRUMACH, 2009).

Frequência das crises:

Também variável, as crises podem ocorrer semanalmente nos casos mais graves. Alguns pacientes podem ficar sem apresentar sintomas durante toda a vida. O número anual de crises é maior nas crianças cujos sintomas iniciaram antes dos cinco anos de vida (GRUMACH, 2009).

Gravidade das crises:

A gravidade não se correlaciona com níveis séricos de C1 INH do plasma. Fatores como polimorfismos no receptor da bradicinina ou das proteínas do sistema de contato ou variações no nível ou função das cininas, provavelmente modificam a gravidade da doença, embora o mecanismo ainda permaneça parcialmente conhecido (GRUMACH, 2009).

História familiar:

Positiva em 75% dos casos (GRUMACH, 2009), a doença é caracterizada por episódios recorrentes de edemas periféricos, usualmente em mãos e pés, mas ocasionalmente em genitália, tronco, face, língua e laringe (FRANK, 2006). O edema ocorre pelo extravasamento do plasma de capilares para a camada dérmica. O edema não está associado à dor, embora o edema isolado em regiões de flexibilidade possa causar certo desconforto. Pacientes comumente apresentam edema na parede intestinal, levando a dores abdominais severas. Esta dor apresenta característica

espasmódica, aumentando a cada onda peristáltica, sugerindo que há um elemento de obstrução intestinal nos ataques. Em alguns pacientes, vômitos, principalmente antes do ataque abdominal, podem ocorrer. Pacientes podem apresentar quadros de constipação durante os ataques, embora quadros de diarreia sejam experimentados algumas vezes no fim dos ataques. No exame físico, uma diminuição dos ruídos hidroaéreos pode ser percebida bem como uma tensão abdominal, o que leva alguns pacientes serem submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Em geral, os edemas, embora desconfortassem, não trazem risco de morte ao paciente, exceto quando envolve vias aéreas. Este edema pode levar a asfixia e morte. Estudos relatam que um terço de familiares com a doença não tratada tem uma história de asfixia.

Na maioria dos pacientes, os ataques duram aproximadamente um dia e meio, mas podem durar menos que 24 horas, e em algumas ocasiões podem durar até nove dias.

Os ataques de angioedema são geralmente precedidos por pródromos. Usualmente consistem de sensação de formigamentos aproximadamente uma hora antes no local onde ocorrerá o ataque. Ocorre devido à liberação de mediadores que induzirão o extravasamento de plasma dos capilares e a formação de edema. Entretanto, alguns pacientes não apresentam pródromos e alguns pacientes têm num intervalo maior que 24 horas. No início do ataque, um terço dos pacientes nota o aparecimento de eritema marginatum, descritos como círculos vermelhos na pele. Este rash é não pruriginoso e não apresenta elevação das lesões.

Embora os ataques sejam esporádicos e usualmente não têm uma relação causal, um terço dos pacientes notam que pressão e trauma são responsáveis pelo surgimento dos ataques. Como exemplo, o uso de cortadores de grama ou uso prolongado de tesouras pode causar edema em mãos. Em geral, os ataques não são simétricos e são localizados embora possam passar de uma mão para um pé ou de uma mão para outra mão, por exemplo. Um segundo fator responsável pelo edema e relatado por vários pacientes é o estresse emocional.

Os ataques usualmente iniciam na infância de uma forma mais branda e tornam-se mais severos na puberdade, mas eles podem iniciar em qualquer idade. Em alguns pacientes, o uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) pode desencadear os eventos que levam ao início dos ataques. Em vários pacientes, os sintomas iniciam na puberdade. Isso pode ocorrer devido à influência hormonal na doença, onde estudos demonstram que os efeitos do estrogênio podem levar a ataques de angioedema. Ocasionalmente, pacientes podem ser tratados pela simples interrupção de anticoncepcionais orais contendo estrogênios. Algumas mulheres notam que ataques freqüentemente aumentam durante os períodos menstruais (FRANK, 2006).

O sintoma mais relevante relatado pelos pacientes é a dor abdominal. Estes ataques nunca estão associados à necrose da parede abdominal, mas podem ser suficientemente graves para causar obstrução do trato gastrointestinal. Durante os ataques abdominais observa-se edema da mucosa e, entre os ataques, observa-se espessamento normal da mucosa. Pacientes que apresentam apenas ataques abdominais são descritos, embora sejam muito raros (FRANK, 2006).

O edema mais temido é o de via aérea. Estes ataques iniciam na boca e estendem até a laringe. As vias aéreas, particularmente na região das cordas vocais são estreitas, e qualquer edema leve desta região, pode levar o paciente à morte. Estes ataques usualmente melhoram após um dia e meio do início do quadro.

Sintomas típicos: A recorrência de edema cutâneo, dor abdominal e asfixia causada por edema da laringe é o padrão clínico completo do AEH, presente em cerca de 50% dos pacientes adultos (AGOSTONI, 1992). Os ataques geralmente ocorrem em um único local, mas não é raro alguns pacientes terem simultaneamente edemas cutâneos com envolvimento abdominal. A maioria dos pacientes reconhece com várias horas de antecedência que um ataque está vindo. Eles podem ter súbitas mudanças de humor, ansiedade ou de completa exaustão.

Sintomas cutâneos: O edema da pele é não pruriginoso e não eritematoso, com margens mal definidas. Normalmente afeta a face, extremidades, e os órgãos genitais. O edema geralmente se espalha, desfigurando o local afetado e privando-o de exercer suas funções. Na maioria das vezes, um único local é afetado por um edema extenso que regride com dois a cinco dias. Alternativamente, o edema pode persistir, embora de tamanho reduzido e migrar para diferentes localizações na pele. Em contraste com edema de outras etiologias, o edema associado com AEH não manifesta em região perioral (AGOSTONI, 2004).

Sintomas abdominais: A dor abdominal recorrente, conseqüente ao edema da parede gastrintestinal, é relatada por 70 a 80% dos pacientes com AEH (WINNEWISSER, 1997). Esta é uma característica distinta da deficiência de C1-INH porque o acometimento abdominal é raramente visto em angioedema de outras origens. Apresenta-se com sintomas que podem variar de desconforto leve a dor severa e intratável, acompanhado por vômitos e/ou diarreia. Nesse cenário, uma hipovolemia pode ocorrer resultante de uma combinação de perda de fluidos, extravasamento de plasma e vasodilatação, podendo o paciente evoluir para um quadro de

choque hipovolêmico (BORK, 1998; COHAN, 1993). Ascite resultante de extravasamento de plasma na cavidade peritoneal e edema da parede intestinal tem sido descritas durante os ataques, sendo detectados por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (DINKEL, 2001).

Endoscopias realizadas durante um ataque abdominal revelou envolvimento gástrico - durante o processo de cicatrização após um edema gástrico, vários pequenos nódulos e erosões foram observados ao longo de toda a superfície da mucosa gástrica. Dentro de 55 dias, a mucosa gástrica retorna ao normal (HARAT, 1999).

A semelhança entre angioedema da parede intestinal e abdome cirúrgico é confirmada pelo fato de que aproximadamente 1/3 dos pacientes diagnosticados com AEH sofrem desnecessárias cirurgias abdominais durante ataques. No entanto, mesmo após um diagnóstico de AEH ter sido estabelecido, distinguir um ataque de angioedema intestinal de uma emergência cirúrgica continua a ser uma tarefa crítica para os médicos. O exame físico pode mostrar uma reação de defesa abdominal e uma leucocitose moderada ou às vezes grave pode ocorrer nos ataques de angioedema (GALBO, 1992).

Ultra-sonografia abdominal e tomografia computadorizada podem demonstrar a presença de líquido peritoneal livre e edema de mucosa intestinal nos casos de angioedema. A eficácia da concentração de C1-INH na resolução dos sintomas pode ajudar a distinguir um ataque de uma verdadeira emergência cirúrgica (SOFIA, 1999).

Manifestações laríngeas: O edema da laringe é o evento clínico mais dramático para os pacientes com AEH. Metade deles o tem pelo menos uma vez em suas vidas. O edema não é incomum, e as mortes continuam a ocorrer como resultado. No passado, 25% a 30% dos pacientes com AEH morreram de edema de laringe. Esse alto percentual caiu dramaticamente quando os pacientes começaram a ser corretamente diagnosticados (BORK, 2000).

Como mencionado, angioedema sem urticária é a marca da deficiência de C1-INH. No entanto, um discreto número de pacientes, 26% de um estudo realizado por Frank et al apresentaram manchas eritematosas, eritema multiforme ou eritema marginado, sempre leve e transitório (FRANK, 2006).

Sintomas incomuns: Relatos na literatura sugerem que o edema causado pela deficiência de C1-INH pode ocorrer em outros locais que não os característicos.

Frank e cols. relataram sintomas de dor pleurítica com derrame pleural em dois pacientes (FRANK, 2006). Edema cerebral foi considerado responsável por convulsão e hemiparesia em pacientes com AEH (FRANK, 2006). Apesar de atípica, sintomas urinários que simulam uma infecção têm sido descritos e, em um paciente, a presença de edema da bexiga foi documentado por endoscopia e biópsia (NIELSEN, 1996).

Edema pulmonar como consequência da deficiência de C1-INH ocasionalmente tem sido sugerido, mas nunca claramente demonstrado. Na experiência dos autores, um evento como esse nunca foi observado acompanhando um ataque de angioedema.

Eles relatam que a alta eficiência da árvore vascular pulmonar inativa a bradicinina protegendo os pulmões dos seus efeitos (BONNER, 1990).

5 - Diagnóstico

O diagnóstico das deficiências de complemento deve ser sugerido pela avaliação clínica, porém sempre necessita confirmação laboratorial (GUENTHER, 1983). Pode ser realizado o estudo laboratorial quantitativo ou qualitativo. No primeiro, a dosagem de cada componente do complemento pode ser realizada através de imunodifusão radial. Em alguns casos, estes testes são mais facilmente disponíveis, particularmente a dosagem de C3 e C4. Nestes ensaios, o nível sérico do complemento é quantificado, porém, nenhuma informação é fornecida sobre a atividade funcional (FRANK, 2006). A avaliação funcional, por sua vez, na maioria das vezes é baseada no fato de que o complemento é capaz de lisar hemácias facilmente (GUENTHER, 1983).

Para avaliação da via clássica do complemento, pode ser usado um teste funcional simples designado CH50 (complemento hemolítico 50%). Esta utiliza várias diluições de soro, e visa saber qual concentração é capaz de lisar 50% das hemácias de carneiro ligadas a anticorpos (KIRSCHFINK, 2001; GRUMACH, 2009; FRANK, 2006). O CH50 é marcadamente reduzido ou próximo de zero nas deficiências homozigóticas de todos os componentes da via clássica ou de algum dos componentes terminais. Nas deficiências de C9, tal valor será aproximadamente 30 a 50% do valor normal. Este costuma ser normal nas deficiências da via alternativa (KIRSCHFINK; GRUMACH, 2001; FRANK, 2006).

Existe outro teste funcional para avaliação da via alternativa designado AP50. Embora semelhante ao CH50, é bem menos sensível. Utiliza hemácias de coelho ou de cobaia não sensibilizadas que funcionam como ativadoras da via alternativa e como alvo para depósito de C5b-C9 (KIRSCHFINK; GRUMACH, 2001). Nos defeitos da via alternativa ou de C3-C9, este título é próximo de zero (FRANK, 2000). Quando AP50 e CH50 estão muito diminuídos, deve-se suspeitar de deficiência de C3 ou de algum dos componentes terminais (KIRSCHFINK; GRUMACH, 2001).

O diagnóstico de angioedema hereditário (tipo 1) é feito quando a dosagem do C1 INH encontra-se menor que 30% (GUENTHER, 1983). Os pacientes sempre têm baixos níveis de C4 e C2 durante o episódio agudo de angioedema, e geralmente também entre os episódios. Os níveis de C1 e C3 são normais. O angioedema hereditário tipo 2 apresenta as mesmas alterações laboratoriais descritas no tipo 1, porém os níveis de C1 INH estão normais ou até aumentados, porém a função é prejudicada.

Diagnóstico de angioedema hereditário:

Como os sintomas de AEH podem ter início na infância, é desejável que se detecte a deficiência de C1 INH por teste laboratorial precocemente nas crianças de famílias nas quais há ocorrência de AEH. Nessas situações, é muito importante considerar que a ausência de sintomas não exclui o diagnóstico de AEH.

O C1 INH reduzido está associado com aumento da clivagem de C4 por C1, que resulta em níveis baixos de C4 nos pacientes com AEH, portanto documentar a concentração reduzida de C4 ajuda a confirmar o diagnóstico de AEH.

Na suspeita clínica de deficiência de C1 INH, recomenda-se a dosagem sérica das proteínas do complemento C4 e C1 INH. Os estudos mostram que, entre as crises de angioedema, C4 é normal em apenas 2% dos casos, ou em <1% dos pacientes com AEH. Desse modo, o nível normal de C4 deve questionar o diagnóstico de AEH. Se há baixo índice de suspeita, a dosagem de C4 apenas pode ser efetiva, não sendo necessário dosar CH50 ou C3.

Se os níveis de proteínas séricas C4 e C1 INH são baixos e o angioedema adquirido não for a hipótese diagnóstica, o diagnóstico compatível é AEH tipo 1. Nesses casos, devem-se repetir os testes para confirmação.

Caso o diagnóstico de angioedema adquirido seja possível, isto é, não há história familiar e o início dos sintomas for tardio, após os 40 anos, é necessária a dosagem de C1q, pois se

encontra reduzido em 75% destes casos. Se os valores de C1q forem baixos, o diagnóstico é altamente compatível com angioedema adquirido.

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

Quando o C4 e C1 INH forem normais, tanto do ponto de vista quantitativo ou funcional, o diagnóstico de AEH tipo 1 e tipo 2 podem ser descartados. Contudo, estes resultados não excluem o diagnóstico de AEH tipo 3 ou estrógeno dependente. O AEH tipo 3 ocorre, principalmente, em mulheres e inclui mutações no gene do fator XII de coagulação e outros defeitos ainda não identificados. O mesmo é verdadeiro para o angioedema relacionado com inibidor da ECA.

Existem diferenças substanciais entre os vários métodos da análise funcional de C1 INH e, desta forma, recomenda-se padronizar a avaliação funcional em laboratórios especializados capazes de medir acuradamente a função de C1 INH e estabelecer um parâmetro de referência internacional com amostras de pacientes. São disponíveis kits de ensaio cromogênico com alta sensibilidade. A determinação simultânea dos três parâmetros, isto é, os níveis de C1 INH funcional, C1 INH antigênico, e de C4, é importante para eliminar as incertezas.

A avaliação das mutações não é necessária para confirmar o diagnóstico de AEH do tipo 1 e tipo 2, e de forma similar a outras doenças autossômicas dominantes, aproximadamente 25% dos pacientes podem representar mutações *de novo*. Contudo, a avaliação de mutações do fator XII pode ser necessária para investigar o tipo 3, perfazendo cerca de 1/3 dos casos. Considerando a tremenda variabilidade genética, o teste para diagnóstico molecular é laborioso e caro. Portanto a triagem por DNA não é recomendada como teste inicial, sendo indicada para aqueles casos com valores do complemento inconsistentes e para diagnóstico pré-natal. O teste genético falha no diagnóstico em, aproximadamente, 10% dos casos.

Nos pacientes pediátricos, a situação é complicada devido aos valores crescentes das proteínas do complemento. Após o nascimento, os níveis séricos aumentam rapidamente, e a concentração das proteínas individuais do complemento é altamente variável. A concentração de C1 INH no sangue de cordão de recém-nascido sadio é, aproximadamente, dois terços daquela do valor normal do adulto. A incerteza no diagnóstico é mais elevada nos lactentes abaixo de seis meses, os achados positivos e negativos devem ser interpretados com precaução, comparados com indivíduos normais parecidos pareados por idade, e os valores devem ser confirmados pela

repetição dos testes com outros métodos. Nessa situação de incerteza é fundamental seguir a criança por tempo suficiente e necessário para confirmar um diagnóstico definitivo (GRUMACH, 2009).

Diagnóstico diferencial de angioedema por deficiência de C1 INH:

A confirmação dos aspectos clínicos e o curso do angioedema são essenciais para um diagnóstico correto. Os dados da história clínica precisam ser enfatizados. Na anafilaxia sistêmica, a velocidade do início dos sintomas é muito rápida, em geral, dentro de segundos a minutos após a exposição ao alérgeno. Em outros tipos de angioedema, algumas vezes erroneamente referidos como anafilaxia, os sintomas levam horas para alcançar a máxima intensidade. Da mesma maneira, a anafilaxia se resolve em minutos com o tratamento definitivo, enquanto outros tipos de angioedema melhoram após horas ou dias. Ao contrário das outras formas de angioedema, na anafilaxia os fatores precipitantes são bem mais evidentes.

Um aspecto discriminatório importante é a presença ou ausência de urticária. A urticária ocorre com os angioedemas alérgicos e idiopáticos, mas não ocorre com AEH nem com a reação aos inibidores da ECA. O angioedema associado com urticária envolve diagnóstico diferencial com dermatites de contato, alergia mediada por IgE (alimentos e drogas) e o angioedema idiossincrático, que inclui reação aos agentes anti-inflamatórios não esteróides, contrastes iodados, aspirina e outros. Na doença do soro, há febre, artralgias, urticária, adenopatia e púrpura.

O angioedema idiopático, em 40% dos casos, é mediado por autoanticorpos que se ligam tanto ao receptor de IgE no mastócito quanto na própria IgE. O angioedema autoimune está associado com urticária e com doença autoimune órgão específica, particularmente com a tireóide. A maioria dos pacientes responde aos anti-histamínicos.

O uso de salicilatos, de anti-inflamatórios não esteróides e de opiáceos pode precipitar angioedema em associação com urticária.

Uma das causas de angioedema menos comum é o associado com lúpus (GRUMACH, 2009).

6 - Tratamento

O tratamento do angioedema hereditário consiste em (ZURAW, 2004):

- Tratar os episódios agudos da doença
- Realizar profilaxia em longo prazo
- Realizar profilaxia em curto prazo

Tratamento dos ataques agudos de angioedema:

Os ataques agudos de angioedema que ocorrem em pacientes portadores de AEH envolvem tecidos subcutâneos (principalmente extremidades, genitália ou face), intestino e vias aéreas. Os ataques típicos seguem uma trajetória em que o edema aumenta nas primeiras 24 horas e regridem lentamente em até 48-72 horas. Um ponto importante a ser ressaltado é que os ataques agudos do angioedema hereditário não respondem aos medicamentos utilizados em outras formas de angioedema/urticária como anti-histamínicos, adrenalinas ou corticosteróides (ZURAW, 2004).

No tratamento dos episódios agudos de angioedema deve ser avaliada a eficácia, segurança e custo dos medicamentos. Os edemas de faringe, laringe e glote são graves e podem acarretar um risco de morte aos pacientes. Durante um edema de laringe, dependendo do estado em que se encontram as vias aéreas, medidas de emergências devem ser necessárias com a intenção de manter as vias aéreas pérvias, como uso de adrenalina, intubação ou traqueostomia.

Os ataques abdominais causados por edema de parede intestinal podem ser extremamente dolorosos e, às vezes, associado a vômitos e diarreia. Estes ataques agudos severos devem ser tratados enquanto os ataques abdominais leves podem não necessitar de algum tratamento específico (BORK, 2004).

Terapia para ataques agudos incluem:

- Concentrado de C1 INH:

O concentrado de C1 INH é derivado do plasma humano, altamente purificado e inibe a via clássica do sistema complemento. Apresenta uma meia vida de 64 horas e são efetivos na prevenção e no tratamento dos ataques agudos de angioedema causados pela deficiência de C1 INH, sendo o tratamento de escolha nos locais onde estão disponíveis.

Foi inicialmente usado na dose de 500U e na Europa são utilizados desde 1973 (BRACKERTZ, 1973).

A indicação do tratamento de ataques agudos é definida da seguinte forma segundo estudo publicado por Farkas e cols em 2007:

- Edema de laringe e faringe: utilizar sempre. Dose: 500U, repetir se necessário.
- Ataque abdominal severo: utilizar sempre. Dose: 500U, repetir se necessário.
- Edema de face e pescoço utilizar sempre. Se localizado em outras regiões do corpo, a indicação de utilizar será se o edema está causando outros sintomas, por exemplo, dor e anormalidades circulatórias nas extremidades, dispnéia, disúria (edema genital). Dose: 500U, repetir se necessário.

Neste estudo, 468 ataques foram resolvidos com uma simples ampola do concentrado de C1 INH. Em apenas nove casos, a dosagem foi insuficiente e foi necessário repetir a medicação com resolução do edema logo a seguir.

Um estudo randomizado, placebo-controlado foi conduzido em 11 pacientes num total de 55 ataques que ocorreram na pele, abdome e laringe. Após os ataques, os pacientes receberam concentrado de CI INH e, depois da administração 69% dos ataques apresentaram resolução após 30 minutos, e, 95% após 2 horas (WAYTES, 1996).

Outro estudo evidenciou que 18 pacientes com edema de laringe e que receberam o concentrado, 192 dos 193 ataques responderam após 30 a 60 minutos do tratamento. No único episódio remanescente, a resposta ocorreu após 4 horas do tratamento (GADEK, 1980).

Em outros estudos, oito pacientes (BERGAMASCHINI, 1983), nove pacientes (CICARDI, 1991) e sete pacientes (VISENTIN, 1998) com ataques de pele, gastrointestinal ou de laringe foram tratados com sucesso com o concentrado de C1 INH. Os efeitos colaterais são raros e incluem febre e cefaléia após a administração. A formação de autoanticorpos contra C1 INH como resultado da administração do concentrado não foi observado em nenhum paciente.

O concentrado de C1 INH tem elevado custo devido ao alto valor da produção e da quantidade pequena de pacientes que necessitam usar o produto (AGOSTONI, 2004).

- Plasma fresco congelado:

Também efetivos nos ataques e utilizados quando o concentrado não estiver disponível.

As crises são resultantes da ativação descontrolada do sistema mediador e que gera cininas. A bradicinina é formada pela clivagem de cininogênio de alto peso molecular circulante. Quando o plasma fresco congelado é infundido, o cininogênio de alto peso molecular, presente no plasma normal, é administrado juntamente com o inibidor de C1, causando melhora nos pacientes.

Como no plasma não há inativação de vírus, o risco de transmissão de agentes infecciosos é relativamente alto, o que não ocorre no concentrado de CI INH, que é passado por um processo de pasteurização durante sua produção.

O volume administrado é grande e requer um longo tempo de infusão, o que pode ser crítico em situações de emergência. O uso de plasma é associado com graves efeitos adversos, incluindo urticária, choque anafilático e hemólise (AGOSTONI, 2004).

No Brasil, é recomendado em casos de ataques severos.

- Outros:

Corticosteróides e antihistamínicos são usualmente ineficazes.

Androgênios atenuados requerem alguns dias para se tornarem efetivos e não são usualmente administrados em ataques agudos de AEH. O mesmo ocorre com agentes antifibrinolíticos; entretanto, alguns pacientes com edema leve podem responder ao tratamento com ácido tranexâmico em doses altas (16 gramas/dia no primeiro dia e reduzindo oito gramas diárias em seguida).

Zuraw e Frank relataram usar com frequência o ácido épsilon-aminocapróico intravenoso (Amicar) com resposta satisfatória, embora não haja estudos que evidenciam estes resultados (ZURAW, 2004; FRANK, 2006).

Para dores abdominais durante ataques, antiespasmódicos podem ser usados para melhora dos sintomas.

- Inibidor da Calicreína:

O inibidor da calicreína é um inibidor de protease potente recombinante que pode se ligar e inibir a calicreína, assim, diminuindo a geração de bradicinina.

O primeiro inibidor da calicreína no plasma usado para o tratamento de angioedema hereditário foi a apropitina, que foi retirada do mercado devido a reações anafiláticas graves que causavam nos pacientes. Mais recentemente, a Dyax Inc, uma empresa americana identificou um potente e específico inibidor da calicreína no plasma, que é denominado DX-88 (ecallantide). É uma proteína de alto peso molecular, com uma meia vida de 72 minutos aproximadamente se administrada na forma intravenosa. Na forma subcutânea, mostrou uma meia vida maior, em torno de 2 horas. A eficácia do DX-88 para o tratamento da deficiência de C1 INH tem sido demonstrada em vários estudos clínicos. Mais de 100 pacientes receberam DX-88 e a administração intravenosa da droga mostrou-se segura e bastante eficaz no tratamento dos ataques de AEH. Foi liberado para uso recentemente nos EUA pelo FDA (FRANK, 2008).

- Antagonistas da Bradicinina:

A bradicinina é o mediador mais importante das crises de AEH. Estudos mostraram que os níveis de bradicinina foram mais elevados no sangue drenado de locais de angioedema comparando-se com os da circulação sistêmica. Han e cols avaliaram ratos deficientes em C1 INH sem anormalidade fenotípica evidente. Após a injeção de corante azul de Evans, os ratos homozigotos e heterozigotos para deficiência de C1 INH mostraram permeabilidade vascular aumentada em comparação com os não mutantes. Esta permeabilidade vascular foi revertida com a administração endovenosa de C1 INH humano, com o inibidor da calicreína (DX-88) e com o antagonista de receptor da bradicinina tipo 2 (Icatibant). Além disso, o tratamento do rato deficiente em C1 INH com um inibidor da ECA aumentou a permeabilidade vascular. Ratos com deficiência de

ambos C1 INH e receptor da bradicinina 2 demonstraram permeabilidade vascular diminuída em comparação com deficientes de C1 INH e sem alteração no receptor de bradicinina 2. Estes dados sugeriram que o angioedema é mediado pela bradicinina via receptor de bradicinina 2.

O antagonista do receptor de bradicinina 2, o Icatibant, tem alta especificidade pelo receptor B2 e inibe uma variedade de efeitos mediados pelo B2. Sua meia vida plasmática é de 2-4 horas. É degradado por peptidases, e os produtos de degradação são excretados pelos rins. Até pouco tempo, a sua eficácia havia sido estabelecida para rinite alérgica sazonal e asma. Recentemente, Bork et al avaliaram a eficácia deste medicamento em crises de edema subcutâneo e dor abdominal por AEH observando melhora dos pacientes. Este estudo abriu perspectivas para avaliar o medicamento em estudo placebo controlado. A via de administração é subcutânea. Icatibant é um peptídeo sintético com uma estrutura similar e tem a mesma afinidade pelos receptores B2 da bradicinina, não interagindo com receptores de outros peptídeos (BORK, 2007).

- C1 INH recombinante:

O C1 INH recombinante é produzido pela secreção do leite de coelhos. O C1 INH é altamente purificado e é homólogo ao produto humano. Estudos estão sendo realizados para estabelecer a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do produto, tanto em indivíduos sadios como em pacientes com AEH. Não houve desenvolvimento de reações alérgicas e ou produção de anticorpos neutralizantes ou de tolerância. Dados preliminares mostraram melhora em uma hora em relação a oito horas e meia do placebo. A meia vida é menor em relação ao C1 INH derivado do plasma, mas estudos recentes têm mostrado segurança e tolerabilidade aos pacientes (AGOSTONI, 2004).

Tratamento profilático em longo prazo:

A profilaxia em longo prazo é indicada para pacientes sintomáticos, usualmente mais de um ataque por mês. Pode ser realizada com andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos e concentrado de C1 INH. Todos esses medicamentos estão associados com uma série de efeitos colaterais, limitando seu uso em algumas situações.

- Androgênios atenuados: em 1960, Spaulding descreveu a eficácia da metiltestosterona no AEH, descrevendo uma melhora na gravidade e no número de ataques. Depois, em 1963, o danazol, um análogo sintético do etiniltestosterona, foi desenvolvido e, em 1976, foi demonstrada sua eficácia na diminuição dos ataques de angioedema (GELFAN, 1976). Desde então, andrógenos atenuados, principalmente danazol e stanazolol, têm sido usados como profilaxia em longo prazo no AEH. Hepatotoxicidade e a possibilidade de carcinoma ou adenoma hepático são fatores que devem ser considerados, uma vez que são metabolizados pelo fígado. Mecanismos pelo qual os efeitos são benéficos no tratamento do AEH são desconhecidos.

As contra indicações para o tratamento com andrógenos incluem gravidez, lactantes, crianças e pacientes com câncer de próstata. Porém, há alguns estudos que mostram sucesso de androgênios no tratamento de crianças (AGOSTONI, 2004).

- ✓ Danazol: a dose recomendada para o tratamento é 400-600 mg/dia por quatro semanas e então, aumentar ou diminuir a dose dependendo da intensidade dos sintomas. A maioria dos estudos mostram que grande parte dos sintomas são bem controlados com 50 a 200 mg/dia ou em dias alternados. A administração pode ser associada com vários efeitos adversos, como ganho de peso, amenorréia, diminuição da libido, irregularidades menstruais, virilização em mulheres (hirsutismo, alteração da voz), acne, aumento da musculatura, mialgia, fadiga, cefaléias, cistos hemorrágicos, hipertensão arterial, necrose hepática ou colestase (CICARDI, 1991). Recentemente, adenoma hepatocelular e carcinoma de células hepáticas têm sido reportados em pacientes com que usam a medicação por muitos anos (CRAMPON, 1998). Avaliações laboratoriais como dosagem de aminotransferases e colesterol devem ser realizadas freqüentemente nos pacientes que usam a medicação.
- ✓ Stanazolol: é usado em doses iniciais de 4 a 6 mg/dia durante um mês reduzindo para a menor dose efetiva (0,5 a 2 mg diárias). Efeitos adversos podem ser similares aos que ocorrem com o danazol, mas com menor freqüência. Porém, ainda faltam estudos que comprovem estes dados, uma vez que há muito pouco

paciente que faz uso de stanazolol quando comparado com aqueles que usam danazol (AGOSTONI, 2006).

- Outros androgênios: Alguns pacientes têm sido tratados com oxandrolona. Em 1999, Barakat e cols descreveram um caso de uma paciente de 14 anos de idade que não respondia bem ao tratamento com ácido aminocapróico. Foi iniciado uso de oxandrolona na dose de 7,5 mg/kg/dia com boa resposta e melhora das crises (BARAKAT, 1999).
- Agentes antifibrinolíticos: também podem ser utilizados como tratamento profilático (LUNDH, 1968). Entretanto, sua eficácia é inferior a dos andrógenos. Num total de pacientes que usam antifibrinolíticos, apenas 30% relatam que os ataques são menos freqüentes e usualmente mais leves. Se necessário profilaxia em longo prazo para crianças, o ácido tranexâmico deve ser preferível em relação aos androgênios por apresentar menos efeitos colaterais. Todos os antifibrinolíticos apresentam riscos de eventos tromboembólicos. O ácido épsilon-aminocapróico é efetivo e reduz a freqüência dos ataques. A dose diária inicial é 8 a 12 gramas em quatro doses diárias. É associado com vários efeitos colaterais como trombose, hipotensão postural, dor muscular, prurido anal e miosite. Devido ao menor número de efeitos colaterais, o antifibrinolítico de escolha é o ácido tranexâmico. A dose inicial é de 1 a 3 gramas/dia. Efeitos colaterais são pouco comuns e podem incluir desconforto abdominal, diarreia, náusea, cefaléia e prurido anal (AGOSTONI, 2004).
- Concentrado de C1 INH: Não apenas no ataque agudo, mas o concentrado tem sido também efetivo na profilaxia em longo prazo. Em 1980, o primeiro paciente foi tratado com 500U do concentrado uma ou duas vezes por semana por um ano ou mais com boa resposta (BORK, 2009). Outro estudo com 20 pacientes que receberam concentrado de C1 INH duas vezes por semana foi publicado em 2002 também com ótimo resultado (MARTINEZ, 2002).

Profilaxia em curto prazo:

Devido ao risco de desenvolvimento de angioedema e, principalmente, edema de laringe depois de cirurgias odontológicas e outros procedimentos cirúrgicos, o tratamento prévio deve

ser instituído. Os estudos limitam a casos clínicos e uma série pequena de pacientes. Em alguns deles, a profilaxia tem sido feita com plasma fresco congelado antes de procedimentos cirúrgicos, e mesmo assim, podem ocorrer ataques leves após o procedimento. Antifibrinolíticos, androgênios atenuados e concentrado de C1 INH também têm sido usados. Para a profilaxia com danazol, recomenda-se administrar cinco dias antes e três dias após o evento, na dose de 10 mg/kg/dia no máximo de 600 mg/dia ou stanazolol na dose de 6 mg/dia.

O concentrado de C1 INH tem sido utilizado em alguns poucos pacientes; nestes casos, recomenda-se 500 a 1000U antes do procedimento.

É importante informar ao paciente que um ataque de angioedema pode ocorrer, bem como descrever os sintomas característicos orientando-o sobre o que fazer em caso de crise (AGOSTONI, 2004).

7 – Tratamento em Crianças

Embora os algoritmos sobre o manejo do tratamento em adultos e crianças sejam similares, as estratégias de tratamento devem ser individualizadas devido às diferenças anatômicas e psicológicas dos pacientes.

O manejo de tratamento deve seguir os seguintes estágios:

1. Informação e Orientação:

Orientações individualizadas sobre a gravidade da doença e alterações nos hábitos de vida devem ser dadas aos pacientes e familiares, bem como informações escritas para professores, pediatras e outros membros das famílias. É prudente também um cartão de informações que resume as principais medidas a serem realizadas em caso de emergência. Também importante um diário para registrar o número, localização, duração e fatores que predispueram ao ataque; tratamento; reações adversas aos medicamentos. Revisando e interpretando esse diário torna-se mais fácil o manejo dos pacientes. A orientação mais precoce da criança pode prevenir estigmas sociais e garantir uma melhor qualidade de vida na idade adulta. Recomendam-se realização de esportes que não apresentam contato direto, medidas que possam reduzir riscos de infecções e evitar uso de anticoncepcionais orais. Se os sintomas de AEH pioram com o período menstrual,

recomenda-se dobrar a dose da medicação na profilaxia em longo prazo. Realizar grupos que possam participar de palestras sobre a doença, informar sobre sites e organizações que ajudam os pacientes portadores da doença.

2. Terapia de emergência em ataques agudos:

A criança deve ser hospitalizada se:

- O edema envolve a submucosa (exemplo: edema de laringe). É uma emergência médica e é indicação de UTI com medidas rápidas de emergências, como intubação endotraqueal, traqueostomia e manejo de vias aéreas. O concentrado de C1 INH, se disponível, deve ser administrado e o paciente deve ser mantido em observação até a melhora dos sintomas.
- Ataques abdominais severos: a similaridade entre as manifestações clínicas de ataques abdominais agudos e uma emergência cirúrgica como apendicite, dificulta o diagnóstico dos médicos. Ultrassonografia abdominal é um método não invasivo e extremamente sensível que pode auxiliar os profissionais no diagnóstico. A presença de líquido livre na cavidade peritoneal e edema da parede abdominal são altamente sugestivos de ataques abdominais de AEH.
- Os ataques forem associados com sinais óbvios de hipovolemia.

Atualmente, a administração intravenosa do concentrado do inibidor de C1 é a terapia mais apropriada nos ataques mais graves da doença. Como no adulto, a dose utilizada é de 10 a 20U/kg. A intervenção é altamente efetiva na melhora dos sintomas clínicos entre 15 e 60 minutos após a administração. A dose pode ser repetida após uma hora se o paciente não apresentar melhora dos sintomas. O concentrado pode ser administrado em qualquer idade pediátrica, sendo altamente seguro e, a infusão de volume torna-se importante nos casos de choque hipovolêmico. Como não é disponível em todos os países, nos locais onde não possui o concentrado, os ataques deverão ser tratados com 1 a 2 U de plasma fresco (10 ml/kg). Os ataques leves com melhora espontânea não requerem intervenções. Dobrar a dose da medicação já utilizada pode prevenir a progressão do edema e reduz o tempo da duração do edema.

3. Profilaxia:

- Eliminação de fatores precipitantes:

Uma variedade de fatores pode influenciar no surgimento dos ataques. Dessa forma, os pacientes devem ser orientados na tentativa de identificar, eliminar e evitar os fatores precipitantes da doença. Em crianças, o mecanismo de trauma é usualmente o fator mais comum. Considerando a importância de atividades físicas para o crescimento e desenvolvimento da criança, este é um fator que deve ser discutido entre pais e familiares. Infecções de vias aéreas e infecções pelo *H. pylori* são fatores que podem precipitar o ataque. Estresse físico ou ansiedade em crianças também pode precipitar o ataque, e dessa forma, deve ser minimizado quando possível. O uso de anticoncepcionais orais deve ser evitado, pois podem precipitar o ataque agudo. Inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) também induzem o edema e, embora tenham raras indicações em crianças, devem ser proibidos. Devido ao fato de receberem componentes do sangue em algumas situações, todas as crianças devem receber vacinação contra hepatite B.

- Profilaxia em longo prazo:

A profilaxia em longo prazo raramente é necessária antes dos seis anos porque os sintomas são raros antes dessa idade. A introdução da profilaxia é recomendada se o ataque é freqüente – mais de um ataque por mês – ou se já apresentou algum episódio ameaçador de vida. A terapia com concentrado de C1 INH tem sido sugerida como sendo ideal para pacientes pediátricos. Em compensação, devido à meia vida curta, a administração intravenosa e o alto custo do produto dificultam a sua administração em longo prazo. Os agentes antifibrinolíticos devem ser o tratamento de escolha para terapia continuada devido a sua segurança e por causar menos efeitos colaterais que os andrógenos. A experiência clínica mostra que o ácido tranexâmico na dose de 20 a 40 mg/kg por dia dividido em duas a três tomadas é melhor tolerada que o ácido épsilon-aminocaprílico, sem causar desconforto gastrointestinal. Mialgia, trombose vascular, hipotensão postural, mionecrose e alterações na retina podem ocorrer como efeitos adversos do tratamento com ácido tranexâmico. É contra indicado em doenças tromboembólicas ou em caso de história familiar de trombofilia. Se os pacientes não apresentarem boa resposta a este tratamento, recomenda-se o uso de androgênios. Danazol e stanazolol têm sido usados por mais de 20 anos. O stanazolol não é encontrado em alguns países e sua eficácia é inferior ao danazol. O tratamento com baixa dose de manutenção (2,5 mg/kg/dia; 50 mg/dia como dose inicial até 200 mg/dia), usado em intervalo - dias alternados ou três dias de intervalo - não interferem no crescimento e desenvolvimento da criança e pode não ocorrer efeitos adversos como hirsutismo, virilização, ganho de peso, mialgia, cefaléia, diminuição da libido, elevação de transaminases

séricas, microhematúria, irregularidades menstruais. Alguns recentes estudos têm mostrado eficácia e segurança no uso de oxandrolona em pacientes pediátricos.

- Profilaxia em curto prazo:

Exceto para crianças que serão submetidas a alguns procedimentos cirúrgicos ou intervenções diagnósticas na cabeça e região do pescoço, a profilaxia em curto prazo é pouco utilizada quando comparada com os adultos. Androgênios utilizados cinco dias antes e continuado dois dias após a cirurgia com o dobro da dose que a criança já utiliza têm mostrado efetivo na profilaxia dos ataques. Agentes antifibrinolíticos têm eficácia similar. Entretanto, a profilaxia com concentrado de C1 INH uma hora antes do procedimento é uma opção segura para pacientes com história de ataques severos que foram precipitados por intervenções similares. Plasma fresco é uma alternativa se não houver concentrado de C1 INH disponível. Uma alternativa é utilizar a medicação na ocorrência de pródromos. Esta profilaxia pode aliviar a necessidade de profilaxia contínua e minimizar a exposição às drogas e efeitos colaterais. O ácido tranexâmico ou o danazol administrado por dois a três dias reduzem a severidade e duração de manifestações subcutâneas ou gastrointestinais.

4. Seguimento:

Em pacientes que estão fazendo uso de profilaxia em longo prazo com androgênios atenuados, testes laboratoriais (hemograma, prova de função renal e hepática, níveis séricos de colesterol, triglicérides e urina rotina) devem ser realizados a cada três meses, e ultrassom abdominal deve ser realizado a cada seis meses nos primeiros dois anos de tratamento. Os pacientes assintomáticos ou com sintomas leves devem ser submetidos a avaliações laboratoriais a cada seis a doze meses para detectar alterações hepáticas. Avaliações antropométricas devem ser realizadas a cada seis meses. Algumas avaliações podem ser necessárias: determinação da idade óssea, monitorização de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, alterações puberais e desempenho escolar.

Em pacientes que estão recebendo profilaxia com ácido tranexâmico, recomenda-se repetir hemograma, provas de função renal e hepática e urina rotina a cada três meses durante o primeiro ano e, se assintomático, a cada seis a doze meses. Revisão oftalmológica deve ser realizada anualmente nos dois primeiros anos de tratamento.

Avaliação psicológica é essencial para alguns pacientes (FARKAS, 2007).

8 – Angioedema Hereditário e Gravidez

Pacientes portadoras de angioedema hereditário geralmente são assintomáticas durante a gestação. Segundo descrito por Frank, as crises durante a gestação podem iniciar em qualquer época sendo mais freqüentes no último trimestre. Embora o número de pacientes com crises seja pequeno, estas podem ser graves e seu manejo torna-se difícil. Frank relata que pacientes com crises severas na gestação devam ser tratadas com plasma fresco congelado três vezes por semana até que a paciente fique livre dos sintomas. Estas crises são decorrentes de uma área de necrose na placenta que ativa uma reação inflamatória, alterando o catabolismo de C1 inibidor e levando ao ataque (FRANK, 2006).

Num outro estudo conduzido por Kreuz na Alemanha, ele acompanhou 22 gestantes durante 12 anos e observou um aumento no número de crises durante a gestação em comparação com o período em que não estavam grávidas. O tratamento destas crises foi com a administração de concentrado de inibidor de C1 INH. As pacientes responderam bem ao tratamento que se mostrou bastante seguro e eficaz nesses casos (KREUZ, 2008).

OBJETIVOS

Objetivo Geral da Pesquisa:

- Descrever o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes portadores de angioedema hereditário em acompanhamento no ambulatório de imunodeficiências primárias do HC-UFMG.

Objetivos Específicos da Pesquisa:

- Descrever sinais e sintomas da apresentação e evolução da doença.
- Caracterizar a expressão clínica da doença nos grupos familiares acometidos. .
- Descrever a resposta, adesão e os efeitos adversos do tratamento específico do angioedema hereditário.

METODOLOGIA

POPULAÇÃO ESTUDADA

Estabelecido em 1989, o Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias, CTR – DIP, órgão vinculado à Faculdade de Medicina da UFMG e à Secretaria Municipal de Saúde, é a única instituição de referência para tratamento de imunodeficiências primárias em Minas Gerais.

Desde 2000 estes pacientes são seguidos de forma sistematizada pela equipe de saúde com prontuário padronizado, com folha de primeira consulta e retorno. Os pacientes encaminhados ao ambulatório são rotineiramente agendados para uma primeira consulta com os médicos do serviço. Se os sintomas são sugestivos de imunodeficiência é realizada uma propedêutica adequada e, comprovado diagnóstico, iniciado tratamento. Os retornos são agendados a cada três ou quatro meses dependendo de cada paciente.

O ambulatório conta com uma equipe multidisciplinar composta por enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais e dentistas, que dão assistência aos pacientes e suas famílias.

Os pacientes obtêm gratuitamente as medicações na Secretaria de Saúde.

Neste estudo serão avaliados 31 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de angioedema hereditário retrospectivamente e prospectivamente, com controle a cada três meses.

DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte híbrido com componente retrospectivo e prospectivo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário, em acompanhamento pelo serviço de imunologia do HC-UFMG.
- Assinatura de termo de consentimento de forma livre e esclarecida.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que, ao longo do acompanhamento, foram considerados portadores de outras patologias.
- Recusa dos pacientes ou responsáveis legais em assinar o termo de consentimento.

INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO

O serviço de imunologia possui um prontuário padronizado com folhas de primeira consulta e retorno que foram revisados e obtidos informações sobre início do quadro clínico, evolução da doença e história familiar.

Uma das maneiras de mensurar a adesão foram os próprios relatos dos pacientes ou, em alguns casos, os responsáveis pela criança. Tem como vantagem o baixo custo, mas como desvantagem, ele assume que as respostas dadas são honestas e respondem adequadamente sobre seus comportamentos. Ao responder o questionário, é esperado um valor superestimado das respostas. Esses dados serão comparados com os dados da secretaria de saúde, pois a dispensação da medicação é feita mensalmente na Secretaria de Saúde, forma indireta de checar se a medicação está sendo usada na quantidade prescrita.

PLANO DE ANÁLISE

Foi montado um banco de dados onde foram analisadas todas as variáveis obtidas do questionário (ANEXO 1) e dos prontuários dos pacientes. Foram feitas análises descritivas dos resultados obtidos.

Todos os pacientes tiveram o acompanhamento rotineiro do ambulatório CTR-DIP. Não houve qualquer modificação e intervenção nas condutas tomadas pelos médicos dos pacientes por parte do pesquisador principal. Não houve necessidade de procedimentos invasivos, nem coleta de material além dos exames de rotina.

Não houve utilização dos nomes, sendo esta informação exclusiva do pesquisador principal, mantendo-se o sigilo e confiança dos pacientes.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do estudo refere-se ao reduzido número de pacientes estudados. Entretanto, cabe ressaltar que este é o modelo adotado para estudos de doenças raras. Por outro lado, a existência de instrumento de coleta de dados padronizado desde 2000 e o componente prospectivo do estudo garantem a qualidade dos dados. As informações referentes à medicação serão analisadas junto com os dados da secretaria de saúde, modo indireto de confirmar as informações obtidas do questionário.

RESULTADOS

Os resultados deste estudo serão relatados em eventos científicos da área e publicados em revista especializada.

|

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15
2. Barakat JA, Castaldo AJ. Successful use of oxandrolone in the prophylaxis of hereditary angioedema: a case report. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*, 1999, 13(4):189-193
3. Barnes MG, Weiss AA. Activation of the complement cascade by *Bordetella pertussis*. *FEMS Microbiol Lett* 2003 Mar 28;220(2):271-5
4. Barrio MB, Rainard P, Poutrel B. Milk complement and the opsonophagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* mastitis isolates by bovine neutrophils. *Microb Pathog* 2003 Jan;34 (1):1-9
5. Bene L, Fust G, Fekete B, Kovacs A, Horvath L, Prohaszka Z et al. High normal serum levels of C3 and C1 inhibitor, two acute-phase proteins belonging to the complement system, occur more frequently in patients with Crohn's disease than ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003 Jun;48(6):1186-92
6. Bergamaschini L, Cicardi M, Tucci A, Gardinali M, Frangi D, Valle C. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. *Allergy* 1983;38:81-4
7. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Complement lysis: a hole is a hole. *Immunol. Today*. 1991;12:318-20
8. Bincley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50
9. Bonner G. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:S46-56
10. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7
11. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-298
12. Bork K, Fischer B. Influence of oral contraceptives or hormonal replacement therapy on hereditary forms of recurrent angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 suppl):958-988

13. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503
14. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutation. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:709-724
15. Bork K. Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema. *Med Klin (Munich)* 1998;93:554
16. Bork K, Meng G, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Hereditary angioedema due to C1inhibitor deficiency: new finding concerning symptoms, affected organs, and courses of disease. *Am J Med* 2006;119:267-74
17. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54
18. 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* 1989;83:677-82
19. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129-34
20. Brackertz D, Kueppers F. Hereditary angioneurotic edema. *Lancet* 1973; 2:680.
21. Calbo L, Quattrocchi P, Ferlazzo B. Abdominal attack of hereditary angioedema associated with marked leucocytosis: a case report. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:464-5
22. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-73
23. Ceccon MEJ, Diniz EMA, Sampaio MMC, Arslanian C, Diogo CL, Ramos JLA et al. Comportamento imunológico (IgG, IgM, IgA) e complemento total (CH50) de recém – nascidos com e sem infecção. *Ver Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1998 dez; 53(6):303-10
24. Ceccon MEJ, Leite KSF, Diniz EMA, Krebs VLJ, Feferbaun R, Vaz FA. Deficiência de complemento e sepse no recém-nascido: relato de caso. *Pediatria (São Paulo)* 2001 (1):83-87
25. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inibidor deficiency. *Immunobiology* 1998;199:366-76

26. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:768-73
27. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema? *Transfus Apher Sci* 2003;29:221-7
28. Cichon S, Nothen MM. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-1104
29. Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:237-9
30. Cooper NK. The classical complement pathway. Activation and regulation of the first complement component. *Adv Immunol* 1985;37:151-216
31. Crampon D, Barnoud R, Durand M, Ponard D, Jacquot C, Sotto JJ. Danazol therapy: an usual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998;29:1035-6
32. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostini A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311-317
33. Davis AE 3rd. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51
34. Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:195-203
35. Dinkel HP, Maroske J, Schrod L. Sonographic appearance of the abdominal manifestation of hereditary angioedema. *Pediatr Radiol* 2001;31:296-8
36. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1 esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44
37. Farkas H, Vrga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients 2007;120:e713-e722
38. Ferriani VLP, Barbosa JE, Carvalho JF. Serum haemolytic classical and alternative pathway of complement in infancy: age-related changes. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:322-7
39. Forte, WCN. *Imunologia: do Básico ao Aplicado*. 2007
40. França AT, Valle SO. Angioedema Hereditário In: França AT. *Urticária e Angioedema: Diagnóstico e tratamento*. Revinter, Rio de Janeiro, 2000;10-95-108
41. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and management. *Ann Intern Med* 1976;84:589-93

42. Frank MM. Hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S398-401
43. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653-68
44. Frank MM, Jiang H. New therapies for hereditary angioedema : disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol* 2008;12:272-80
45. Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC. Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1980; 302:542-6
46. Gal P, Ambrus G. Structure and function of complement activating enzyme complexes: C1 and MBL-MASPs. *Curr Protein Pept Sci.* 2001;2:43-59
47. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;295:1444-8
48. Grumach, AS. *Angioedema Hereditário*. São Paulo, 2009: EPM – Editora de Projetos Médicos.
49. Hara T, Shiotani A, Matsunaka H, Yamanishi T, Oka H, Ishigushi T. Hereditary angioedema with gastrointestinal involvement: endoscopic appearance. *Endoscopy* 1999;31:322-4
50. Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Rev Assoc Med Bras* 2001 jan-mar;47(1):41-51
51. Jauneau AC, Ischenko A, Chan P, Fontaine M. Complement component anaphylatoxins upregulate chemokine expression by human astrocytes. *FEBS Lett* 2003 Feb 27;537(1-3):17-22
52. Jobin LF, Neumann J, Correa MC, Trachtenberg A, Moraes EK, Saraiva PJ. Angioedema hereditário: revisão, apresentação de uma família com 15 indivíduos afetados e correlação com sistema HLA. *Rev AMRIGS* 2006(3):202-6
53. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195-209
54. Kirschfink M. Controlling the complement system. *Immunopharmacol* 1997;38:51-62
55. Kohl L. Anaphylatoxins and infectious and noninfectious inflammatory diseases. *Mol Immunol* 2001;38:175-87
56. Kreuz W, Marinez-Saguer I, Rusicke E. Management of HAE patients during pregnancy and delivery – a prospective 12-year follow up. *J Allergy Clin Immunol*; Feb 2008 S98.

57. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. *J Allergy* 1962;33:330-41
58. Lundh B, Laurell AB, Wetterqvist H, White T, Granerus G. A case of hereditary angioneurotic edema, successfully treated with epsilon-aminocaproic acid: studies on C1 esterase inhibitor, C1 activation, plasminogen level and histamine metabolism. *Clin Exp Immunol* 1968;3:733-45
59. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000;32:144-150
60. Martinez-Saguer I, Müller W, Aygören Pürsün E, Rusicke E, Stoll H, Klarmann D. Pharmacokinetic parameters of C1-inhibitor concentrate in 40 patients with hereditary angioedema – a prospective study. *Haemophilia* 2002;8:574
61. Nielsen EW. Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med* 1996; 239:119
62. Norsworthy P, Davies KA. Complement components and their autoantibodies. *Mol Biotechnol* 2003 Mar; 23 (3):259-70
63. Nzeako, UC, Frigas E, Tremaine WJ; Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*, 2001; 161:2417-2427.
64. Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med* 1888;95:362-7
65. Paiva JGA, Araújo MNT. Avaliação do complemento na clínica reumatológica *Rev Bras Reumatol* 1995 mar-abr;35(2):107-12
66. Quinke, H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1882; 1:129-31
67. Rizzo MC. Avaliação da imunidade. *Pediatr Mod* 1993 jun 29(3):343-4, 348-9
68. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965;148:957-8
69. Sofia S, Casali A, Bolondi L. Sonographic findings in abdominal hereditary angioedema. *J Clin Ultrasound* 1999;27:537-40
70. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960;53:739-45
71. Tomlinsson S. Complement defense mechanisms. *Curr Opin Immunol* 1993;5:83-9
72. Varga L, Szilagyí K, Lorincz Z, Berrens L, Thiel S, Zavodszky P et al. Studies on the mechanisms of allergen-induced activation of the classical and lectin pathways of complement. *Mol Immunol* 2003 May;39(14):839-46

73. Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:457-61
74. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4
75. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type 1 hereditary angioedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46
76. Zuraw, BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clinical Immunology* 114 (2005);10-16
77. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:239-45

O trabalho a seguir, intitulado **“Angioedema Hereditário: Perfil Clínico dos Pacientes em Acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”** têm como objetivo a descrição clínico-laboratorial dos pacientes portadores angioedema hereditário acompanhados no ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas – UFMG. Este trabalho será apresentado no modelo de artigo para publicação científica, de acordo com as recomendações do Colegiado do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES EM
ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE IMUNODEFICIÊNCIAS
PRIMÁRIAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS (HC-UFMG)**

Autores: Fusaro GV, Cunha LAO, Pinto JA

Departamento de Pediatria – Divisão de Alergia e Imunologia
Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

INTRODUÇÃO: Angioedema Hereditário (AEH) devido à deficiência do inibidor de C1 (C1 INH) é uma doença caracterizada por edemas recorrentes de pele e mucosa, dores abdominais e comprometimento de vias aéreas. Ainda é uma doença pouco conhecida pelos médicos e muitas vezes não diagnosticada.

MÉTODOS: Este estudo analisa as características clínicas de pacientes portadores de AEH em acompanhamento no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS: Um total de 31 pacientes com angioedema hereditário foram estudados, 18 homens e 13 mulheres, com idade entre 10 e 62. Eles pertencem a oito famílias e, na maioria dos pacientes, os sintomas iniciaram na segunda década de vida. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 13 anos (variação: um mês - 40 anos). Na grande maioria dos pacientes, os ataques foram precipitados por trauma, pressão e/ou estresse emocional. Edema na pele foi relatado por 16 pacientes e as dores abdominais foram relatados por 12 pacientes como manifestação clínica inicial da doença. Sintomas respiratórios foram reportados por quatro pacientes, dois deles com edema de laringe. Todos os pacientes apresentaram níveis baixos de C4 e apresentavam deficiência quantitativa do inibidor de C1. O tratamento profilático com androgênios atenuados foi administrado em 28 pacientes e foi efetivo em 24, com metade deles referindo algum efeito adverso.

CONCLUSÃO: As características descritas são similares àquelas reportadas na literatura e o tratamento profilático com androgênios atenuados tem sido efetivo no controle dos sintomas. O diagnóstico é ainda tardio para a maioria dos pacientes.

ABSTRACT

RATIONALE: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency is clinically characterized by relapsing skin and mucosal swelling, abdominal pain and life threatening upper airway obstruction. It still is a disease poor known by doctors and underdiagnosed.

METHODS: This study analyzed the characteristics and outcome of patients with hereditary angioedema from Pediatric Immunology Division of the Clinical Hospital – Federal University of Minas Gerais.

RESULTS: A total of 31 hereditary angioedema patients have been studied, 18 male and 13 female, with age between one month and 40 years. They belonged to eight families and usually had begun to present clinical symptoms within the second decade of life. Diagnosis had been made from 1 month to 40 years after first symptoms. Spontaneous swelling was frequent, but attacks were also precipitated by trauma, pressure and emotional stress. Skin swellings were presented in 16 patients and abdominal pain attacks were related by 12 patients how initial symptoms. Respiratory symptoms were experienced by four patients, two of then presented laryngeal edema. Low levels of C4 had been noticed in all patients. Prophylactic treatment with attenuated androgens was administered in low doses to 28 patients and was totally effective in 24, without significant side effects.

CONCLUSION: The described characteristics are similar to those reported in literature and the prophylactic treatment with attenuated androgens has been effective in controlling manifestations. The diagnoses is still late for some patients.

INTRODUÇÃO:

O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante, conseqüente a alterações dos genes que codificam a síntese do inibidor de C1 esterase, proteína que regula a ativação do primeiro componente do sistema complemento (C1). Várias mutações podem ser responsáveis pelo defeito; muitas sendo mutações pontuais ou pequenas deleções ou inserções (1).

Esta proteína também inibe o fator XII ativado, a auto-ativação de C1q na fase líquida, a fibrinólise e as vias de calicreína e plasmina por meio de uma união estável com as proteínas ativadoras destas vias (2).

A primeira descrição clínica do angioedema hereditário foi relatada por Willian Osler, em 1888, em cinco gerações de uma família com a doença, caracterizando a herança como autossômica dominante (3).

Clinicamente, os pacientes com angioedema hereditário tornam-se sintomáticos na primeira década de vida, apresentam grande variabilidade na freqüência dos episódios e a maioria dos ataques ocorre sem qualquer razão aparente, em três sítios principais: tecido subcutâneo, trato gastrointestinal e respiratório. O edema de laringe é a principal causa de morte associada à doença. Os ataques duram cerca de dois a cinco dias até resolverem espontaneamente (4).

Embora sua prevalência seja baixa, as complicações como o edema de glote e a possibilidade de controle clínico dos sintomas, fazem com que o seu diagnóstico seja importante, pois uma vez não diagnosticado, retarda a instituição da terapia, resultando em uma mortalidade superior a 30%, principalmente devido à obstrução das vias aéreas (5).

A terapêutica pode ser direcionada aos ataques agudos e à profilaxia de novos episódios e de procedimentos cirúrgicos. Nas crises agudas, o tratamento de escolha consiste na administração de concentrado purificado de C1 INH, ou na falta deste, na infusão de plasma congelado. A intubação oro-traqueal e outras medidas de cuidado intensivo podem ser necessárias (5).

A profilaxia é indicada em pacientes com episódios muito freqüentes e/ou graves. O tratamento de escolha é feito através de hormônios masculinizantes como o danazol, um andrógeno atenuado, ou o stanazolol, determinando diminuição dramática tanto na freqüência quanto na gravidade dos ataques. Também pode ser indicado o uso de inibidores da ativação do cininogênio e do plasminogênico como o ácido tranexâmico ou ácido epsilon-aminocapróico (6).

OBJETIVO:

Os objetivos deste estudo foram descrever o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes portadores de angioedema hereditário em acompanhamento no ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, através do prontuário e de um questionário específico realizado a estes pacientes. O estudo objetiva também descrever sinais e sintomas da apresentação e evolução da doença, descrever a resposta, adesão e os efeitos adversos do tratamento e identificar novos casos da doença em familiares dos pacientes que estão em acompanhamento no ambulatório.

Atualmente, o ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas - UFMG atende aproximadamente 200 pacientes portadores de imunodeficiências, sendo que, 31 são portadores de angioedema hereditário.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado no Setor de Imunologia do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Trata-se de um estudo observacional de coorte híbrido com componente prospectivo e retrospectivo, que avaliou os pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário em acompanhamento no ambulatório de imunodeficiências primárias do HC-UFMG desde 2002. Todos os pacientes com o diagnóstico foram submetidos a um questionário específico realizado pelo pesquisador responsável.

Critério de inclusão: foram incluídos na pesquisa todos os pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário, definidos pela história clínica e laboratorialmente através de níveis baixos de C4 e C1 INH quantitativo ou qualitativo, acompanhados no serviço e que assinaram o termo de consentimento de forma livre e esclarecida.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes ou responsáveis legais que se recusaram a assinar o termo de consentimento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

As variáveis escolhidas para o estudo foram divididas em dois grandes grupos:

- a) Sócio-demográficas: idade, sexo, escolaridade, estado civil, naturalidade, cor.

- b) Clínico-epidemiológicos: início dos sintomas, manifestações clínicas iniciais, gravidade e evolução dos sintomas antes do início do tratamento, época do diagnóstico, gravidade e evolução dos sintomas após o tratamento, adesão e efeitos colaterais do tratamento.

Após a realização do questionário, os familiares dos pacientes que apresentavam sinais e/ou sintomas da doença foram identificados através de busca direta, coletado sangue para realização de exames com a finalidade de identificar novos casos e, a partir daí, iniciar o acompanhamento no nosso ambulatório.

RESULTADOS

O questionário foi aplicado a 31 pacientes em acompanhamento no ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas da UFMG portadores de AEH.

As características sócio-demográficas dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Características Sócio-Demográficas	Valores
Sexo:	
Masculino	18 (58,06%)
Feminino	13 (41,93%)
Idade média (variação)	34 (10-62) anos
Escolaridade (adultos):	
Analfabetos ou primeiro grau incompleto	8 (25,8%)
Primeiro grau completo	10 (32,2%)
Segundo grau completo	6 (19,5%)
Terceiro grau completo	2 (9,6%)
Estado Civil:	
Solteiros	26 (83,8%)
Casados	5 (16,2%)
Cor:	
Branca	23 (74,1%)
Parda	4 (12,9%)
Negra	4 (12,9%)

Tabela 1: Características Sócio-Demográficas dos Pacientes Portadores de Angioedema Hereditário (n=31)

Segundo consta nos prontuários, cinco (25,8%) pacientes vieram encaminhados por pediatras, dois (6,4%) por clínicos gerais, três (9,6%) por alergistas e imunologistas e os demais, 21 (67,7%) vieram através de seus familiares.

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 13 anos na população estudada, com uma variação entre um mês e 40 anos.

O edema de extremidade e as dores abdominais foram relatados como sendo as manifestações clínicas iniciais para 16 (51,6%) e 12 (38,7%) dos pacientes, respectivamente. Interessante observar que, quando os sintomas iniciaram na infância, as dores abdominais foram relatadas como sintomas iniciais e, quando iniciados na idade adulta, os edemas de extremidades foram os sintomas relatados pelos pacientes. O edema de glote foi responsável pelas manifestações iniciais em dois (6,2%) pacientes. Um paciente (3,1%) não soube responder (Gráfico 1).

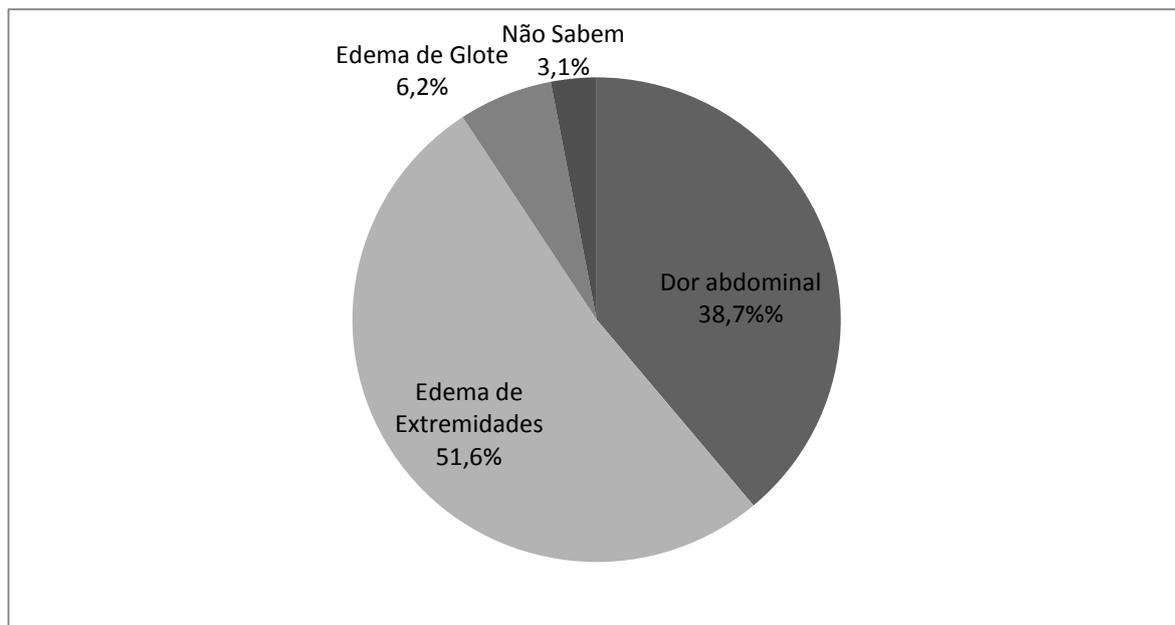


Gráfico 1: Manifestações Clínicas Iniciais dos Pacientes Portadores de Angioedema Hereditário

Todos os pacientes entrevistados procuraram atendimento médico antes do diagnóstico, sendo que, 20 (64,5%) deles necessitaram de hospitalização por mais de dois dias. 25 (80,6%) dos entrevistados referiam piora dos sintomas a cada nova crise e a prescrição de anti-histamínicos e corticosteróides ocorreu em todos os pacientes que procuraram assistência médica. Nenhum entrevistado relatou melhora dos sintomas com essas medicações. Apenas um paciente foi referendado ao especialista para complementar propedêutica após a primeira crise.

A duração dos sintomas ocorria entre 48 a 72 horas para 29 (93%) pacientes entrevistados. Outros dois pacientes relataram mais de 72 horas de sintomas.

A frequência das crises ocorria mais de uma vez por mês e não semanais para 16 (51,6%) pacientes antes do tratamento. Seis (19,3%) referiam mais de uma crise por semana e não diárias

e 10 (32,2%) referiam que os sintomas ocorriam de forma esporádica – menos de uma vez por mês.

Quando perguntados sobre os fatores que desencadeavam as crises, seis (19,3%) relataram o trauma, três (9,6%) relataram o estresse e, para os demais, ambos eram responsáveis pelo aparecimento dos sintomas (Gráfico 2).

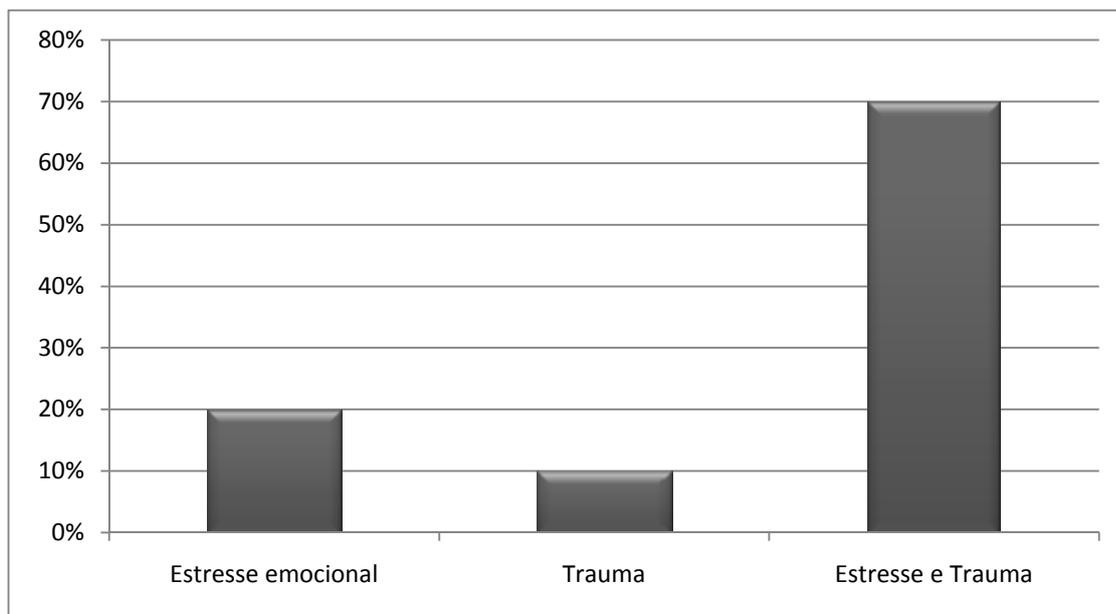


Gráfico 2: Fatores Desencadeantes das Crises de Angioedema

Apenas dois pacientes haviam iniciado tratamento com androgênio atenuado antes de chegar ao nosso ambulatório.

No protocolo de tratamento adotado, foi utilizado o tratamento com androgênios atenuados em todos os pacientes. Esse tratamento é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para crianças menores de 12 anos, iniciamos com uma dose menor, 200 mg/dia de danazol, e aumentamos ou diminuimos a medida que o paciente apresenta melhora ou piora dos sintomas. Em maiores de 12 anos, optamos por iniciar o tratamento com 600 mg/dia e aumentamos ou diminuimos a dose à medida que o paciente apresenta melhora ou piora dos sintomas.

Observou-se que a resposta ao tratamento nas doses preconizadas foi melhor entre os pacientes adultos que entre menores de 13 anos, sendo possível redução de dose em 89% dos pacientes no grupo de adultos e de 60,2% entre as crianças, já na segunda consulta no ambulatório.

Apenas três (9,6%) dos pacientes necessitaram hospitalização - internação e/ou observação – após o início do tratamento e dois destes pacientes fizeram uso de plasma fresco nesses episódios com boa resposta.

Efeitos adversos associados ao tratamento ocorreram em 14 (44,9%) pacientes, sendo quatro em meninas menores de 13 anos com uso de danazol. Estas quatro crianças e um adulto foram orientados a alterar a medicação em decorrência dos efeitos colaterais. Uma criança iniciou oxandrolona com pouca tolerância, sendo então prescrito ácido tranexâmico. Os outros quatro pacientes trocaram o danazol pelo ácido tranexâmico com boa resposta.

Dos pacientes que relataram efeitos colaterais com o danazol, 10 (71,4%) destes referiram ganho de peso e quatro (28,5%) virilização após o início de tratamento (Tabela 2). Nenhum outro efeito colateral foi relatado pelos pacientes entrevistados ou observado pelos médicos.

Grupos	Efeitos Colaterais com Danazol
Adultos	10/26 (38%)
Crianças	4/5 (80%)

Tabela 2. Tratamento farmacológico e efeitos adversos nos pacientes portadores de HAE

Durante o tratamento, quatro pacientes foram submetidos a tratamentos cirúrgicos ou dentários, sendo iniciado tratamento profilático em curto prazo – cinco dias antes e dois dias após o procedimento. Apenas um apresentou edema de glote após cirurgia para retirada de tumoração benigna em parótida e foi necessário uso de adrenalina com boa resposta.

Dois pacientes engravidaram durante o tratamento – uma delas relatou crises recorrentes de angioedema durante a gestação e foi tratada apenas nas crises com plasma fresco, com resposta satisfatória. Outra paciente afirmou engravidar mesmo com uso do danazol e relatou ausência de crises durante o período gestacional.

Em relação à adesão ao tratamento, nenhum paciente relatou perda de dose nos três últimos dias. As impressões e atitudes dos pacientes em relação ao HAE estão listadas na tabela 3.

78% acreditam que o angioedema hereditário seja desencadeado por algum processo alérgico
40% fazem dieta de exclusão
78% relatam medo de morrer com a doença

Tabela 3. Conhecimentos e Atitudes dos Pacientes em Relação ao Angioedema Hereditário

DISCUSSÃO:

O angioedema hereditário ainda é de pouco conhecimento médico, muitas vezes o seu diagnóstico é tardio, acarretando em tratamento inadequado e investigação laboratorial

desnecessária. A suspeita clínica é estabelecida pela história clínica, antecedentes familiares e pelos exames laboratoriais. Dessa forma, a importância de um diagnóstico precoce e um encaminhamento correto ao especialista é de fundamental importância para início do tratamento e melhora dos sintomas. No questionário observamos que os médicos generalistas foram responsáveis pela menor parcela dos encaminhamentos ao nosso ambulatório, mostrando pouco conhecimento sobre a doença.

Foi observada no estudo, a dificuldade em estabelecer o diagnóstico de angioedema hereditário, mostrando que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi de 13 anos. Alguns pacientes tiveram o diagnóstico estabelecido após 30 anos do início dos sintomas. Estes dados são similares aqueles encontrados na literatura. Segundo Winnewisser, nove em 10 pessoas que foram hospitalizadas com angioedema receberam alta com outro diagnóstico e, posteriormente, diagnosticada como angioedema hereditário.

Apenas um paciente do estudo foi encaminhado ao nosso ambulatório após a primeira crise.

O estudo mostrou que a melhora dos sintomas após o início do tratamento foi significativa, com diminuição da frequência e gravidade das crises bem como das internações dos pacientes.

O uso de antihistamínicos e corticosteróides não mostraram eficácia no tratamento das crises e, não há evidência na literatura que comprove uma melhora com tais medicações.

O tempo de duração das crises foi o mesmo encontrado em outros estudos, entre 48 e 72 horas.

O sintoma mais grave associado ao angioedema é o comprometimento das vias aéreas superiores, levando ao edema de glote e ao óbito. Esta ocorrência foi observada em 6,2% dos pacientes antes do diagnóstico. Após o início do tratamento, estes sintomas não foram relatados por nenhum paciente. A mortalidade por asfixia é descrita por vários autores em cerca de 30% a 40% dos pacientes, podendo ocorrer em qualquer idade, inclusive em pessoas idosas. O intervalo entre o edema de laringe e a asfixia, como relatado por Bork, pode variar de 20 minutos até 14 horas (7).

O diagnóstico diferencial do angioedema hereditário deve ser feito principalmente com o angioedema de origem alérgica. Os quadros de angioedema e urticária resultam da liberação ou produção de cininas e/ou histamina. A urticária sugere ser um evento mediado

predominantemente pela histamina, enquanto o angioedema é mediado pela bradicinina. Embora a urticária envolva especificamente camadas superficiais da pele como a epiderme e a derme superior, o angioedema envolve camadas mais profundas (derme inferior e tecido subcutâneo) e órgãos viscerais, incluindo o sistema respiratório e gastrointestinal. No angioedema hereditário não são relatados fatores desencadeantes como medicamentos, ingestão de alimentos ou picadas de insetos. Embora muitos pacientes sejam tratados com anti-histamínicos e corticosteróides. No nosso estudo, dois pacientes estavam fazendo imunoterapia devido ao angioedema.

As manifestações clínicas, como relatadas na literatura e na maioria dos sintomas dos nossos pacientes, foram desencadeadas por traumas leves e estresse psicológico (8).

A profilaxia em longo prazo do angioedema hereditário tem sido bem sucedida, com o uso de androgênios atenuados há mais de 30 anos e visa à prevenção das crises. A primeira descrição de seu uso e eficácia foi feita em 1960 por Spauldin, que demonstrou que a metiltestosterona era eficaz em prevenir ataques de angioedema em uma família acometida por HAE. Sua eficácia altera a qualidade de vida dos pacientes. Atuam estimulando a síntese de C1 INH hepática, aumentando os níveis séricos de C1 INH e C4 (9).

Os pacientes que participaram do estudo relataram melhora significativa tanto da frequência quanto da gravidade das crises.

A introdução inicial do danazol para todos os pacientes é baseada na disponibilidade da medicação no Sistema Único de Saúde.

O manejo da dose da medicação utilizado no nosso ambulatório é baseado nos protocolos de Milão e Budapeste.

Os efeitos colaterais possíveis ocorrem devido à atividade hormonal residual (seborréia, ganho de peso, acne, alteração da voz, alteração menstrual, diminuição da mama, sintomas vasomotores, diminuição da libido), alteração nos níveis de lipoproteínas e a alquilação na posição 17a, que é responsável por sua hepatotoxicidade. Mesmo com seus efeitos hepatotóxicos bem conhecidos, Sheffer et al. acompanharam pacientes com angioedema hereditário em tratamento prolongado com danazol, e observaram a função hepática por um período de 10 anos,

demonstrando a segurança das medicações nas doses terapêuticas. Nas revisões de prontuários não observamos alterações hepáticas em nenhum paciente, mesmo naqueles que já utilizavam o danazol por longo tempo. Foram relatados alguns efeitos colaterais nos pacientes que faziam uso de danazol, principalmente ganho de peso e virilização. Nestes casos, tentamos a redução da dose ou substituição da medicação para minimizar os efeitos colaterais, quando possível.

A adesão ao tratamento pelos pacientes é importante para o controle dos sintomas.

CONCLUSÃO:

Um diagnóstico preciso e um tratamento precoce é extremamente importante para controle dos sintomas, bem como encaminhar os pacientes para um centro especializado no tratamento das imunodeficiências primárias.

A demora em iniciar o tratamento pode acarretar sintomas graves aos pacientes, podendo inclusive levar ao óbito.

A dificuldade de profilaxia em longo prazo para o controle do HAE está na contraposição dos benefícios de um tratamento farmacológico contínuo versus a frequência e gravidade dos sintomas. Para cada paciente deve-se propor um esquema próprio, monitorizando-se os possíveis efeitos colaterais. A introdução de novas drogas no mercado, como o icatibant, pode amenizar os efeitos colaterais daqueles que fazem uso dos androgênios, uma vez que é utilizada apenas nas crises.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-73
2. Bork K, Meng G, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Hereditary angioedema due to C1inhibitor deficiency: new finding concerning symptoms, affected organs, and courses of disease. *Am J Med* 2006;119:267-74
3. Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med* 1888;95:362-7
4. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129-34

5. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653-68
6. 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* 1989;83:677-82
7. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129-34
8. Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:457-61
9. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde 2006, trabalhando no atendimento ambulatorial de pacientes portadores de angioedema hereditário, acumulei o conhecimento e a compreensão da enfermidade e suas conseqüências para os pacientes e seus familiares. É uma doença ainda pouco divulgada entre os profissionais de saúde e, esta dissertação tem como uma de suas finalidades a divulgação da doença, mostrando a importância de um diagnóstico correto e um tratamento precoce aos pacientes portadores da doença.

O ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas vem aperfeiçoando no atendimento aos portadores de imunodeficiências primárias procurando divulgar as doenças para conhecimento de outros profissionais.

Além dos 31 pacientes que estavam em acompanhamento no ambulatório, outros 34 foram diagnosticados através de busca direta de seus familiares em todo o estado pelos médicos responsáveis pela pesquisa. Atualmente estão sendo acompanhados 65 pacientes portadores da doença no ambulatório de imunodeficiências primárias do Hospital das Clínicas.

O estudo sobre o perfil dos pacientes torna-se importante para o conhecimento ainda maior da doença. A obtenção destes resultados referenda a continuidade desta linha de pesquisa e permitem sugerir investigações futuras, como o estudo genético destes pacientes, procurando identificar as mutações responsáveis por desencadear a doença.

ANEXO 1

QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO REALIZADO AOS PACIENTES PORTADORES DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

1 – IDENTIFICAÇÃO:

- Nome do paciente:

- Data de Nascimento:

- Sexo: Masculino Feminino

- Naturalidade:

- Cor: Branco Pardo Negro

- Profissão:

- Estado Civil: Solteiro Casado Divorciado

- Endereço atual:

- Escolaridade: analfabeto 1º grau 2º grau 3º grau

- Procedência: Clínica Médica Pediatria Alergia e Imunologia
 Outras especialidades _____

2 – ÍNICIO DOS SINTOMAS: ANTES DE INICIAR TRATAMENTO:

- Primeiro Sintoma: _____ / _____ (Mês / Ano)

- Manifestações clínicas iniciais:

Dor abdominal Sim Não

Angioedema Sim Não Localização:

Edema de glote: Sim Não

Outros: Descrever:

- Gravidade: Hospitalização Atendimento de emergência

- Evolução da doença:

Piora dos sintomas Sim Não

Novos sintomas Sim Não

- Duração dos sintomas:

< 1 hora

1 a 12 horas

12 a 24 horas

24 a 48 horas

48 a 72 horas

> 72 horas

- Assistência Médica:

Medicação utilizada: Anti histamínicos Corticosteróides Outros:

Melhora do quadro: Sim Não

- Frequência das crises:

Diária

>1 vez/ semana e não diárias.

> 1 vez/mês e não semanais

Anuais

- Fatores desencadeantes da crise:

Trauma Sim Não

Stress Sim Não Descrever:

Outros: Descrever:

3 – DIAGNÓSTICO:

- Época do diagnóstico: / (Mês/Ano)

- Tratamento prévio à admissão no serviço: ف Sim ف Não

Qual: ف Específico para angioedema hereditário ف Inespecífico

EXAMES			
Data			
C3			
C4			
CH50			
C1 INH			

4 – TRATAMENTO:

MEDICAÇÃO

	DOSE	DATA INÍCIO	DATA TÉRMINO
Danazol			
Ácido tranexâmico			
Ácido aminocapróico			
Oxandrolona			
Outros			
Tratamento atual			

- Diminuição da frequência das crises pós tratamento: Sim Não

Diária

>1 vez/ semana e não diárias.

> 1 vez/mês e não semanais

Anuais

Frequência atual: _____

- Diminuição da duração das crises pós tratamento: Sim Não

Diária

>1 vez/ semana e não diárias.

> 1 vez/mês e não semanais

Anuais

Duração atual: _____

- Hospitalizações pós-tratamento: Sim Não

-Uso de plasma: Sim - Quantas vezes: _____ Não

-Efeitos colaterais:

Ganho de peso Sim Não

Virilização Sim Não

Outros: _____

- Intercorrências durante tratamento:

Cirurgias Sim Não

Procedimentos dentários Sim Não

Gravidez Sim Não

Acidentes Sim Não

Outros Sim Não

- Se intercorrências:

Sintomas Sim Não Quais _____

Preparo Sim Não Medicação utilizada _____

Necessidade de plasma ڤ Sim ڤ Não

Necessidade de adrenalina ڤ Sim ڤ Não

- Doses perdidas nos últimos 3 dias:

ڤ Nenhuma

ڤ Uma

ڤ Duas

ڤ Três

ڤ Quatro

ڤ Cinco

ڤ > Cinco

5 – HISTÓRIA FAMILIAR:

Em relação ao caso índice:

ڤ Caso índice ڤ Pai ڤ Mãe ڤ Irmã(o) ڤ Avô materno ڤ Avô paterno ڤ Avó paterna ڤ Avó materna ڤ Tios(as) paternos ڤ Tios(as) maternos ڤ Primos(as) maternos ڤ Primos(as) paternos ڤ Outros _____

6 – IMPRESSÕES SOBRE A DOENÇA (questões abertas):