

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO
DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**



CRISTIANA DANIELA MARINHO E SOARES

TRATAMENTO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

**Prof. Doutor CELSO PEREIRA
Dr^a GRAÇA LOUREIRO**

Índice

Lista de abreviaturas e siglas	página 3
I. Introdução	página 4
II. Materiais e métodos	página 6
III. Fisiopatologia	página 7
IV. Tratamento	página 11
1. Evicção dos factores predisponentes – prevenção secundária	página 12
2. Tratamento farmacológico	página 13
2.1. Tratamento da crise	página 13
2.1.1. Considerações para a forma AH-nl-C1 INH	página 22
2.2. Tratamento preventivo	página 23
2.2.1. Tratamento preventivo de curta duração	página 24
2.2.2. Tratamento preventivo de longa duração	página 26
2.2.2.1. Considerações para a forma AH-nl-C1 INH ...	página 31
2.3. Situações particulares.....	página 31
2.3.1. Crianças	página 31
2.3.2. Mulheres	página 32
2.3.2.1. Contracepção	página 32
2.3.2.2. Gravidez e amamentação	página 33
3. Fármacos em estudo clínico	página 35
IV. Conclusão	página 38
Anexos	página 40
Agradecimentos	página 42
Referências	página 45

Lista de Abreviaturas e Siglas

AH: Angioedema Hereditário

AH-1: Angioedema Hereditário tipo 1

AH-2: Angioedema Hereditário tipo 2

AH-nl-C1 INH: Angioedema Hereditário com níveis normais de C1 INH

ANGPT1: angiopoietina 1

BK: bradicinina

C1 INH: inibidor da esterase C1

DGS: Direcção Geral de Saúde

EACA: ácido α -aminocapróico

FFP: plasma fresco congelado

F-XI: factor XI da cascata da coagulação

F-XII: factor XII da cascata da coagulação

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

LTP: tratamento preventivo de longa duração

ODT: tratamento da crise (*on-demand*)

OLE: extensão open-label

OMS: Organização Mundial de Saúde

pdC1 INH: C1 INH derivado do plasma

RCT: *randomized controlled trial*

rhC1 INH: C1 INH recombinante humano

STP: tratamento preventivo de curta duração

TA: ácido tranexâmico

TIE2: *tunica interna endothelial cell kinase-2*

I. Introdução

O Angioedema Hereditário (AH) é uma doença rara, de transmissão autossómica dominante e com uma prevalência mundial estimada de 1:50000 indivíduos,¹ sendo a prevalência estimada em Portugal de 1:72 000 indivíduos.² Tem, na grande maioria dos casos, transmissão autossómica dominante,³ mas em cerca de 25% dos casos ocorre uma mutação de novo.⁴

Há três sub-tipos de AH: o tipo 1 (AH-1), ao qual correspondem cerca de 85% dos casos, o tipo 2 (AH-2), representando cerca de 15%, e um terceiro sub-tipo, muito mais raro.^{4,5}

Apesar da fisiopatologia que é inerente a cada uma das formas da doença ser um pouco diferente, considera-se que o mecanismo que condiciona a doença é uma desregulação na produção de bradicinina (BK), um péptido vasoactivo que, entre outras funções, aumenta a permeabilidade vascular.⁶ Nestes doentes, os níveis de BK estão aumentados, o que explica a formação de angioedemas, a principal manifestação da doença.⁷ Os edemas podem manifestar-se em qualquer local, nomeadamente a nível orofaríngeo, podendo conduzir à morte do doente por asfixia.⁴

Segundo os resultados dum estudo retrospectivo realizado na Alemanha, com 221 doentes com AH com défice de C1 INH, os sintomas começam, em média, por volta dos 11 anos de vida (o intervalo das idades de início varia entre os 1 e os 40 anos) sendo que na maioria dos doentes se verificam episódios de angioedema na primeira década de vida.⁸ Em doentes não tratados, verifica-se, em média, uma recorrência dos edemas a cada 7-14 dias.⁹

Os locais mais comuns de formação de edema são os membros superiores e inferiores, face e abdómen. Apesar de raro, o edema laríngeo pode ocorrer; de facto, mais de metade dos doentes relata pelo menos um episódio durante a sua vida. Esta doença pode estar associada a elevada morbidade e mortalidade se não for diagnosticada e tratada atempadamente, dado que, por exemplo, as dores abdominais, náuseas e vómitos determinados pelo edema abdominal

podem condicionar exploração cirúrgica desnecessária¹⁰ e o edema laríngeo pode causar morte por asfixia.¹¹

Para além dos edemas, estão descritos outros sintomas, mais raros, derivados do envolvimento multiorgânico: cefaleias, envolvimento do tracto urinário com retenção urinária e disúria, envolvimento muscular com endurecimento dos músculos, artralguas, toracalgia, dor renal, e envolvimento esofágico com disfagia.⁸

Apesar de todos os sub-tipos da doença terem manifestações clínicas muito semelhantes, há certas nuances que permitem distinguir o AH com défice de C1 INH do AH-nl-C1 INH. Essas diferenças estão resumidas na Tabela 1.

Achado	AH com défice de C1 INH	AH com C1 INH normal
Idade média de início dos sintomas	11,7 +/- 7,7 anos	26,8 +/- 14,9 anos
Género	F = M	F > M
Localização da crise		
Abdominal	Quase todos experienciam	Ocorre em 50% dos doentes
Facial	Ocasional	Comum
Língua	Incomum	Comum
Eritema marginatum	Comum	Não visto
Crises multiorgânicas	Comum	Incomum
Intervalos livres de doença	Geralmente curtos	Podem ser consideráveis

Tabela 1. Clínica do AH devido a défice em C1 INH e com C1 INH normal. Adaptado de: Zuraw B, Bork K, Binkley K, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012; 33(6):147. Legenda: AH: Angioedema Hereditário; C1 INH: inibidor da esterase C1; F: feminino; M: masculino.

No que respeita aos esquemas de tratamento, existe o tratamento preventivo e o tratamento da crise.¹² Quanto à prevenção das crises, esta pode ser de curta duração, administrada antes de procedimentos médicos ou cirúrgicos que possam colocar os doentes em risco, ou de longa duração, utilizada em doentes que sofrem um elevado impacto da doença na sua qualidade de vida.¹³

O panorama do tratamento do AH mudou muito na última década. Há, actualmente, quatro classes farmacológicas específicas para esta doença, nomeadamente os concentrados de C1 INH, que podem ser derivados do plasma ou recombinantes, o Icatibant e um inibidor da

calicreína plasmática.¹⁴ No entanto, nem todos estes compostos estão aprovados para utilização em Portugal. Outras classes farmacológicas, não específicas para o AH, como os androgénios atenuados e os antifibrinolíticos, também podem ter indicação terapêutica em certas condições da doença.¹⁵

Adicionalmente, há doentes com AH que carecem de considerações especiais, nomeadamente as crianças e as mulheres, seja pela não aprovação de determinados fármacos na sua faixa etária, seja por efeitos adversos que condicionam iatrogenia.^{16,17}

Tendo em conta que os doentes sofrem de edemas recorrentes, com elevada morbidade e mortalidade, e que não há cura para esta doença, são de extrema importância o diagnóstico atempado da mesma, a sensibilização dos doentes para a necessidade de cumprimento terapêutico, bem como a identificação informática dos doentes para que possam ser correctamente tratados em caso de crise.^{18,19}

Por outro lado, dado que as vias de administração dos fármacos específicos disponíveis são essencialmente a via endovenosa ou subcutânea, existe a necessidade de investigar novas terapêuticas para esta doença. Desta forma, existem estudos clínicos a decorrer com novas moléculas ou com fármacos já existentes, mas com diferentes vias de administração.²⁰

Esta revisão tem como objectivos descrever de forma sumária a fisiopatologia do AH e analisar as principais formas de tratamento desta doença, os fármacos utilizados em cada esquema de tratamento, referir as diferenças do tratamento nas crianças e nas mulheres e, por último, descrever os fármacos que estão, actualmente, em fase de estudo clínico, e que são vistos como oportunidade de tratamento num futuro próximo.

II. Materiais e métodos

Este estudo consiste numa revisão da literatura médica sobre o tratamento do AH. Faz-se, também, uma breve exposição acerca das alterações fisiopatológicas subjacentes à doença

e que fundamentam o tratamento, bem como se analisam fármacos que poderão vir a ser utilizados no tratamento.

As bases de dados utilizadas foram a *Pubmed*, a *Science Direct* e o *Research Gate*. Os termos MeSH utilizados na pesquisa foram: *Angioedemas, Hereditary; Hereditary angioedema Types I and II/therapy; Hereditay Angioedema Type III*. Incluíram-se estudos considerados relevantes publicados nos últimos 10 anos (de 2007-2017), com ressalva para outros considerados de particular interesse. Foram, também, incluídas as normas da DGS consideradas relevantes.

No total, foram seleccionadas e revistas 77 publicações.

III. Fisiopatologia

O AH é uma doença rara que deve as suas manifestações a mutações genéticas em vários genes, muitos deles ainda desconhecidos.⁹

A grande maioria dos doentes tem ou o sub-tipo 1 ou o 2, cuja patologia resulta de mutações no gene que codifica o inibidor da esterase C1 (C1 INH),²¹ o SERPING1³. Esta mutação condiciona um défice quantitativo (AH-1) ou qualitativo (AH-2) naquele inibidor.⁷

O C1 INH é o principal inibidor de várias proteases do sistema do complemento e do sistema de contacto, inibindo também, mas em menor grau, o sistema da coagulação, interferindo com a plasmina, uma protease fibrinolítica, e o factor XI da cascata da coagulação (F-XI).⁴ Assim, o seu défice resulta na activação contínua destas vias.⁹ Como resultado desta desregulação, ocorre libertação de substâncias vasoactivas, preponderantemente BK, amina que deixa de ter a sua produção frenada. É reconhecida como o mediador principal na cascata de intervenientes desta doença¹ e funciona como um vasodilatador e um potenciador da permeabilidade vascular, por estimulação directa dos seus receptores no endotélio, os receptores B2.⁶

Desta forma se explica a formação de angioedemas nestes doentes, ou seja, a formação de edema do tecido mucoso e/ou submucoso, por passagem de fluidos intravasculares para tecidos circundantes.⁷

Na figura 1 resumam-se os processos fundamentais inerentes à fisiopatologia do AH.

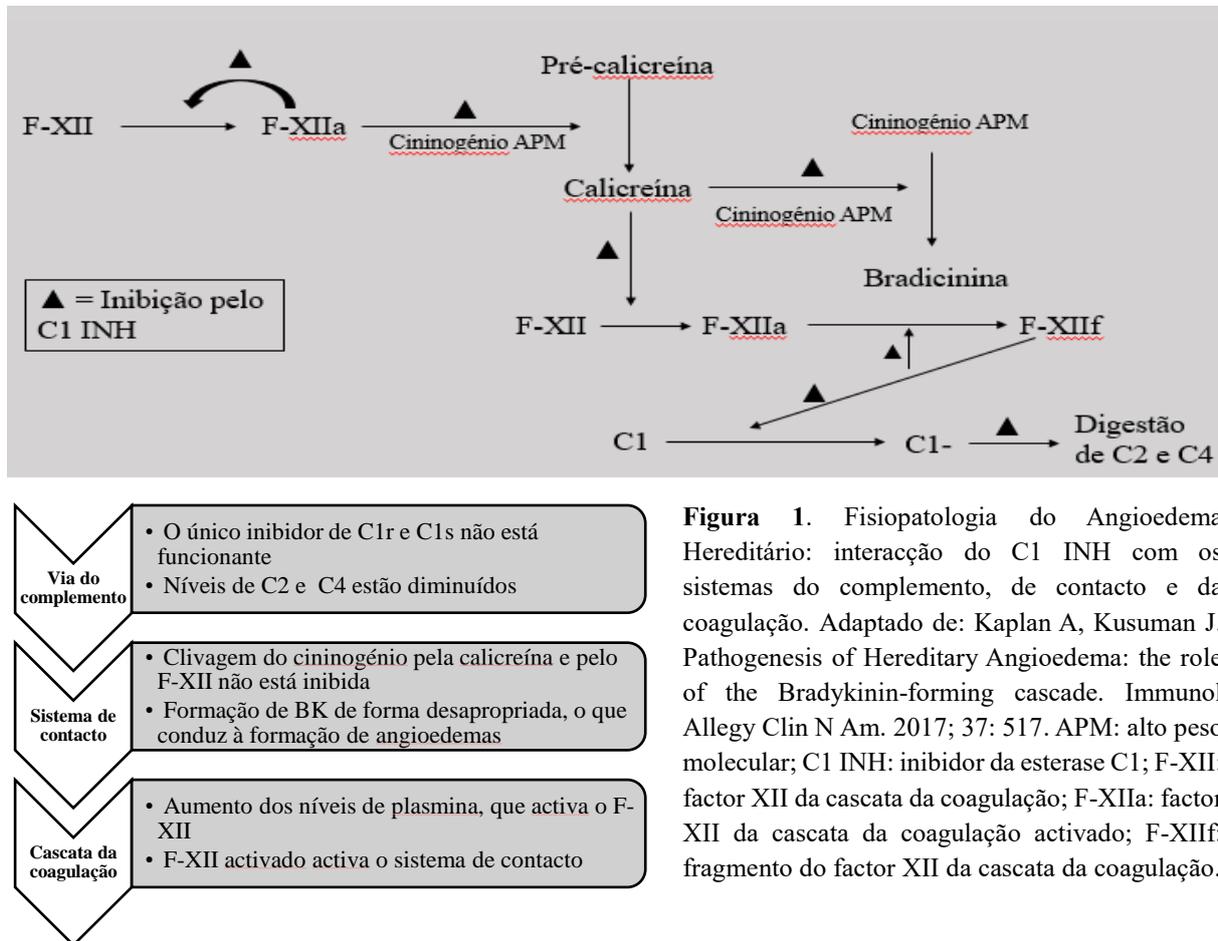


Figura 1. Fisiopatologia do Angioedema Hereditário: interação do C1 INH com os sistemas do complemento, de contacto e da coagulação. Adaptado de: Kaplan A, Kusuman J. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: the role of the Bradykinin-forming cascade. *Immunol Allegy Clin N Am.* 2017; 37: 517. APM: alto peso molecular; C1 INH: inibidor da esterase C1; F-XII: factor XII da cascata da coagulação; F-XIIa: factor XII da cascata da coagulação activado; F-XIIIf: fragmento do factor XII da cascata da coagulação.

Na via do complemento, as alterações verificadas prendem-se com o facto de que o C1-INH é o principal regulador da activação precoce da via clássica do complemento e o único inibidor de C1r e C1s. Assim, em indivíduos normais, o C1 INH suprime a activação do C1. Na via das lectinas, inibe as *mannose-binding lectin associated serine proteases* (MASPs) 1 e 2. Ambas estas vias do complemento têm como função a activação de C2 e C4. Consequentemente, os doentes com AH-1 e 2 têm uma elevação de C1 activado, o que resulta numa diminuição dos níveis de C2 e C4. Numa situação de crise, os níveis de ambos diminuem ainda mais.⁹

Outro sistema extremamente influenciado pelo C1 INH é o sistema de contacto, cujos componentes principais são o cininogénio, que funciona como substrato, e duas enzimas, a calicreína plasmática e o F-XII. Quando este sistema é accionado pelo F-XII activado, ocorre clivagem, pela calicreína plasmática, do cininogénio, o que culmina na produção de BK.²¹ O C1 INH é um inibidor de várias etapas deste sistema, pelo que o seu défice resulta num aumento de produção de BK, a qual aumenta temporariamente a permeabilidade vascular.⁶

A activação do sistema de contacto pelo F-XII tem influência na cascata da coagulação, dado que o F-XI é activado pelo F-XII, activando-se a via intrínseca da coagulação.⁷ Adicionalmente, durante as crises da doença, verifica-se um aumento dos níveis de plasmina, enzima com papel reconhecido na fibrinólise mas também relevante nesta patologia, pois está envolvida na activação do sistema de contacto por activar o F-XII, facilitando a produção de BK. Adicionalmente, verifica-se a eficácia de agentes anti-fibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido ϵ -aminocapróico, no tratamento do AH, o que sublinha o papel da plasmina nesta patologia.²¹

Por sua vez, os doentes com o terceiro sub-tipo têm níveis funcionais normais de C1 INH (AH-nl-C1 INH), apresentando cerca de 25% dos doentes mutações conhecidas no gene que codifica o factor XII (F-XII) da cascata da coagulação, o gene F12.²² Recentemente, foi descoberta uma nova mutação, potencialmente causadora do fenótipo da doença, no gene da angiotensina 1 (ANGPT1).²³ Os restantes doentes terão mutações ainda desconhecidas.⁹

A fisiopatologia do sub-tipo AH-nl-C1 INH é, ainda, pouco clara. No entanto, o angioedema destes casos, similarmente ao que ocorre nos défices de C1 INH, também não responde à terapêutica com corticosteróides ou anti-histamínicos.²⁴

À semelhança do que ocorre com os sub-tipos 1 e 2, também nestes doentes se verifica uma desregulação de vários sistemas, nomeadamente do sistema de contacto. Quando a mutação no gene F12 foi associada a este sub-tipo, considerava-se que era activadora do gene.²⁵

No entanto, estudos mais recentes revelaram que o que ocorre é a produção de um F-XII mutante, com maior capacidade de ser activado, quer por auto-activação, quer pela plasmina.²² Um vez activado, este factor consegue activar o sistema de contacto por si só, o que resulta na produção de BK.²¹

Consequentemente, considera-se que o mecanismo patológico por trás da formação de edemas também se deve à produção excessiva de substâncias vasoactivas, nomeadamente BK, apesar desta assunção se basear apenas no facto de que, durante as crises, há um aumento dos níveis de BK e uma depleção de cininogénio. Um outro mediador que tem sido implicado é a plasmina, dado que o ácido tranexâmico (TA) tem eficácia terapêutica e durante as crises há diminuição dos níveis de uma proteína reguladora da plasmina.²²

Surpreendentemente, um estudo com doentes italianos, com mutação previamente desconhecida, permitiu identificar uma variante *missense* do gene da ANGPT1, o que resulta na codificação de uma proteína com menor capacidade de ligação ao seu receptor, *tunica interna endothelial cell kinase-2* (TIE2). Como o TIE2 é endotelial, pode estar na base da formação do angioedema nestes doentes por uma via independente da BK de aumento da permeabilidade vascular.²³

Tem sido documentado um aumento da actividade da doença associado a níveis elevados de estrogénio; no entanto, pouco se sabe acerca do mecanismo subjacente para além de que o estrogénio estimula o sistema formador da BK através no aumento dos níveis de F-XII e aumenta a sinalização da BK a nível do endotélio.^{21,24}

Para qualquer dos sub-tipos da doença, o edema é a manifestação clássica. Caracteriza-se por ser recorrente, em várias partes do corpo, não inflamatório e não associado a prurido ou pápulas. Pode ser precedido por pródromos de parestesias, *eritema marginatum* e, menos frequentemente, fadiga, astenia ou desconforto local. Ao contrário de angioedemas alérgicos ou idiopáticos, o edema do AH não responde a corticoterapia ou a anti-histamínicos.^{4,18}

Os desencadeantes das crises são múltiplos, salientando-se o *stress* como um dos mais frequentemente reportados. Também as alterações hormonais são importantes precipitantes, com crises mais graves durante a puberdade, menstruação, e exposição a estrogénios exógenos. Outros exemplos de desencadeantes são o trauma, a fadiga, as infeções e a toma de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs).¹⁸

De notar que existem vários inibidores fisiológicos da BK, um dos quais é a enzima conversora de angiotensina. Assim, a toma de IECAs, mesmo em indivíduos sem AH, pode precipitar uma crise de angioedema.^{26,27}

Sendo esta doença hereditária, é imperativa a exploração dos antecedentes familiares em doentes com clínica sugestiva.¹⁸ Com vista ao diagnóstico definitivo, e à distinção entre os três sub-tipos da doença, devem ser feitos exames laboratoriais, cujos resultados se discriminam na Tabela 2.

Tipo	C4	Antigénio INH	C1 INH	Função C1 INH	Gene F12
AH-1	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	<i>Wild-type</i>
AH-2	Baixo	Normal	Baixo	Baixo	<i>Wild-type</i>
AH-XII	Normal ou quase normal	Mutante			
AH-U	Normal ou quase normal	<i>Wild-type</i>			

Tabela 2: Perfil laboratorial dos doentes com AH. Adpatado de: Zuraw B, Christiansen S. How we manage persons with hereditary angioedema. *British Journal of AHmatology*. 2016; 173: 833. Legenda: C1 INH: inibidor da esterase C1; AH-1: Angioedema Hereditário tipo 1; AH-2: Angioedema Hereditário tipo 2; AH-XII: Angioedema Hereditário associado a mutação no gene F12; AH-U: Angioedema Hereditário com etiologia desconhecida.

IV. Tratamento

Apesar de ser uma doença rara, tem um enorme impacto no sistema de saúde. Um estudo epidemiológico realizado nos USA revelou que, no período de um ano, este sub-tipo da doença foi responsável por mais de 5000 atendimentos no serviço de urgência, tendo motivado hospitalização em 41% dos casos.²⁸

Para além da morbilidade e mortalidade potencialmente associadas com a doença, que justificam, por si só, a necessidade de tratamento, verifica-se, também, uma diminuição na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente associando-se a limitações nas actividades de vida diária, problemas psicológicos, ansiedade e depressão.²⁹

Assim, a prevenção das crises e o tratamento atempado das mesmas são essenciais, na medida em que não há nenhum tratamento curativo desta doença.¹⁸

Tendo em conta a origem hemática de muitos dos fármacos disponíveis para tratamento desta patologia, e não obstante os recursos actuais para selecção dos dadores de plasma e eliminação das partículas virais, a OMS recomenda a vacinação, contra a hepatite A e B, de todos os doentes aos quais sejam administrados produtos de origem hemática. Adicionalmente, devem ser pesquisadas anualmente a infecção por hepatite A e B e HIV.⁵

1. Evicção dos factores predisponentes – prevenção secundária

Tendo em conta a associação entre as crises e determinados factores precipitantes, os doentes devem procurar prevenir as crises evitando a exposição aos mesmos. Desta forma, aconselha-se que:¹³

a) seja tratado, quer com antibioterapia quer com cirurgia, se necessário, qualquer foco infeccioso; se houver repetição de crises abdominais, deve fazer-se pesquisa e eventual erradicação de *Helicobacter pylori*;

b) se evitem traumas mecânicos, nomeadamente intervenções dentárias; ressalva-se que, a serem necessários procedimentos invasivos, deve ser preconizado tratamento preventivo de curta duração (ver ponto 2.2.1. deste trabalho);

c) se identifique e trate situações de stress mental;

d) se evite o uso de fármacos que possam determinar uma crise, como sejam IECAs ou estrogéneos exógenos.

2. Tratamento farmacológico

De acordo com a *guideline* da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o *management* do AH,⁵ o tratamento desta patologia tem dois pilares fundamentais: o tratamento da crise (*on-demand treatment* - ODT) e o tratamento preventivo. Dentro da prevenção, distinguem-se, ainda, a de curta duração (STP), e a de longa duração (LTP).

Importa referir que, até à data, não foram realizados RCTs com doentes com AH-nl C1 INH, apenas estudos observacionais. O tratamento é, em larga escala, semelhante ao utilizado nos doentes com défice do C1 INH.²²

No anexo A.1. encontra-se uma tabela com um resumo de todos os fármacos disponíveis actualmente para tratamento do AH.

2.1. Tratamento da crise

Manifestações agudas de carácter urgente
Edema da glote
Edema faringolaríngeo
Edema cervicofacial
Edema abdominal
Edemas periféricos moderados a graves

Tabela 3. Adaptado de: Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Guilarte M, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, follow-up and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422–41

As manifestações agudas que carecem sempre de tratamento urgente estão enumeradas na Tabela 3. Deve também ter-se em conta, nomeadamente nos edemas periféricos, o impacto da crise na qualidade de vida doente quando se considera a implementação de estratégia terapêutica.¹³

A base do tratamento das crises é a reposição do C1 INH através de concentrados ou de plasma fresco congelado (FFP), o bloqueio da cascata que culmina na formação de BK, o antagonismo do efeito da BK nos seus receptores endoteliais ou o bloqueio da activação do F-XII. Assim, os fármacos actualmente disponíveis para o ODT do AH são: C1 INH derivado de plasma humano purificado (pdC1 INH), C1 INH recombinante humano (rhC1 INH), antagonista dos receptores de BK (Icatibant), inibidor da calicreína

plasmática, agentes anti-fibrinolíticos e FFP.¹² Em Portugal, nem todos estes tratamentos estão aprovados.

Um estudo prospectivo observacional,³⁰ realizado entre 2009 e 2012, com doentes cujas crises foram tratadas com Icatibant *versus* placebo administrados por profissionais de saúde ou em auto-administração mostrou que, quanto mais precocemente o tratamento for instituído, menor a duração da crise; paralelamente, os doentes que fizeram auto-administração foram os que conseguiram fazer a administração farmacológica mais precoce. Assim, este estudo corrobora a forte recomendação da OMS⁵ de que todos os doentes sejam ensinados, após diagnóstico, a fazer auto-administração de um concentrado de C1 INH ou de Icatibant. Desta forma, numa situação de crise, procura-se prevenir eventuais atrasos em chegar aos cuidados de saúde, na administração farmacológica, ou mesmo tratamento inapropriado ou ausência de tratamento, factores que podem determinar fracasso terapêutico. Se o doente for uma criança, deve ser treinado um adulto para fazer a administração em caso de crise.

Em 2009, foi aprovada em Portugal a criação de um Cartão da Pessoa com Doença Rara (CPDR), projecto desenvolvido em 2013. O AH faz parte da lista das doenças raras em Portugal, devendo estes doentes ter o CPDR, que existe quer em formato de papel, quer digital, na plataforma dos dados de saúde. Isto permite que, à chegada aos cuidados de saúde do doente com uma crise, em qualquer hospital de Portugal continental e ilhas, os profissionais de saúde saibam como a tratar.¹⁹ Desta forma, permitindo o acesso à especificidade clínica de cada doente, é facilitado o encaminhamento dos utentes para unidades de saúde especializadas. Segundo a norma 008/2014 da Direcção Geral de Saúde (DGS), actualizada a 27/02/2017, o pedido do CPDR é da competência exclusiva do médico, após confirmação diagnóstica. Actualmente, em Portugal, só está aprovado o tratamento da crise com fármacos de administração hospitalar, ou seja, a auto-administração farmacológica ainda não é possível.

É recomendado que todos os doentes com crise sejam vigiados e monitorizados durante 12h, devendo ser mantida a permeabilidade da via aérea e garantido um acesso venoso periférico para administração farmacológica. A medicina intensiva deve estar sempre disponível, caso seja necessário suporte da permeabilidade da via aérea.

Seguidamente, far-se-á uma revisão dos fármacos actualmente preconizados nas crises de AH.

pdC1 INH

Existem vários tipos de concentrado de pdC1 INH, de administração endovenosa, pasterizados e nanofiltrados: Berinert[®], Cinryze[®] e Ceter[®].³¹ Em Portugal, apenas o Berinert está comercializado.

Berinert[®]

Em 2009, foi realizado um *Randomized Controlled Trial* (RCT) duplamente cego, chamado I.M.P.A.C.T. 1 (*International Multicentre Prospective Angioedema CI INH Trial 1*), no qual se provou, de forma estatisticamente significativa, a eficácia e segurança do uso deste princípio activo no tratamento das crises de AH localizadas na face ou abdómen. Os doentes foram divididos, de forma randomizada, em três grupos, tendo um sido tratado com placebo, outro com Berinert na dose de 10U/kg e um outro com 20U/kg do composto. A dose mais eficaz foi a de 20U/kg, com a qual mais de 75% dos doentes tiveram um alívio sintomático que iniciou 1h após o tratamento. Não se verificou recorrência do angioedema.³²

Um outro estudo, observacional, I.M.P.A.C.T. 2, uma extensão do I.M.P.A.C.T 1, veio acrescentar a semelhante eficácia do composto, na mesma dose, para todas as localizações das crises, nomeadamente no edema laríngeo. Os doentes foram seguidos durante 24 meses e,

Efeitos secundários verificados nos doentes tratados com pdC1 INH

- cefaleia
- nasofaringite
- dor abdominal
- infecção do tracto respiratório superior
- desconforto abdominal
- agravamento da sintomatologia
- sintomas *Influenza-like*
- *rash*
- infecção micótica vulvovaginal
- náuseas

Tabela 4. Adaptado de: Craig T, Bewtra A, Bahna S, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema Attacks – final results of the I.M.P.A.C.T. 2 study. *Allergy*. 2011; 66(12): 1610

adicionalmente, foi avaliada a presença de efeitos secundários e anticorpos anti-C1 INH. Verificou-se que 43,9% dos doentes reportaram pelo menos um efeito secundário, sendo os mais frequentes as cefaleias e as nasofaringites (Tabela 4). Apesar de 33,3% dos doentes serem positivos para anticorpo, não se verificou que este fosse inibidor do composto farmacológico, ou seja, manteve-se a eficácia do tratamento.³³

Num estudo multicêntrico prospectivo e retrospectivo publicado em 2016, que estudou a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do Berinert no ODT e no tratamento preventivo em 343 doentes, verificou-se dois eventos tromboembólicos, ambos em doentes com factores de risco para esse tipo de eventos.³⁴

Classicamente, os compostos derivados do plasma humano não eram purificados nem pasteurizados, mecanismos estes que permitem remover bactérias e vírus. Assim, admitia-se haver risco de transmissão de patógenos.³⁵ Actualmente, para além da purificação seguida de pasteurização, todos os dadores são saudáveis e rigorosamente seleccionados.³¹ Nos estudos I.M.P.A.C.T. 1 e 2 não se observou seroconversão para vírus da imunodeficiência humana, hepatites víricas ou parvovírus B19, o que são dados fortes a favor da segurança deste fármaco.^{32,33}

Cinryze®

Este fármaco foi introduzido na Europa em 1972.¹⁴ Em 2010, foram publicados os resultados de um RCT realizado com o Cinryze®, cujo *endpoint* primário foi o tempo necessário para o início do edema, comparativamente ao uso de placebo. Usou-se uma única dose de 1000 unidades do concentrado. Concluiu-se que o tempo médio para o início do efeito do fármaco

foi de 2h, enquanto que o placebo demorou pelo menos 4h a surtir efeito. Adicionalmente, constatou-se que o tempo médio para alívio completo dos sintomas no grupo tratado com o concentrado foi de 12,3h; no grupo tratado com placebo, foram necessárias, em média, 25h para alcançar o mesmo resultado. Uma OLE deste estudo revelou que a eficácia do concentrado se manteve para administrações repetidas, com uma média de início de resposta ao fármaco de 30 min e com 93% dos doentes com melhoria dentro de 4h. O único efeito adverso associado ao fármaco, no RCT, foi eritema no local da administração. Apesar de não terem sido feitas serologias nos doentes tratados com o Cinryze[®], de forma a avaliar a transmissão viral, os autores referem que o concentrado passou por processos de nanofiltração, para além da pasteurização, o que confere um nível mais avançado de segurança.³⁶

A dose preconizada é de 1000U por dia, cada 3 a 4 dias.¹

Cetor[®]

Este fármaco já está comercializado desde 1997, mas só mais recentemente na sua produção foi implementado um processo de nanofiltração, que permite eliminar potenciais partículas virais muito pequenas. Para além disso, todos os dadores de plasma são sujeitos a um controlo serológico rigoroso. Hofstra e colaboradores estudaram a eficácia e segurança deste fármaco no ODT e no tratamento preventivo das crises. No que respeita ao tratamento das crises, usou-se uma dose única de 1000 unidades, administrada dentro de 5 horas do início da crise. À semelhança dos resultados obtidos no RCT do Cinryze[®], registou-se um tempo médio para início da resolução da crise de 2h e um tempo médio para resolução completa dos sintomas de 21,3h. Em nenhum dos casos foi necessária a repetição da administração. Adicionalmente, não se registou transmissão viral a nenhum dos doentes.³⁷

rhC1 INH

O rhC1 INH, conestat alfa, é uma glicoproteína exógena, derivada da purificação do leite de coelhos transgênicos, que expressam a proteína nas glândulas mamárias. Como a proteína recombinante tem uma sequência de aminoácidos idêntica à do C1 INH endógeno, actua da mesma forma, permitindo, assim, repôr a proteína em falta.³⁸ Actualmente, existem dois tipos de rhC1 INH, o Ruconest[®] e o Rhucin[®]. Nenhum está aprovado em Portugal.

Ruconest[®]

O Ruconest[®] foi aprovado na Europa em 2010, sendo uma alternativa ao uso de pdC1 INH devido aos riscos mínimos de transmissão de microorganismos patogénicos do sangue humano, não havendo casos registados da mesma.³⁵

Vários estudos foram já realizados no sentido de testar a eficácia deste fármaco nas crises, nomeadamente dois RCTs duplamente cegos^{39,40} e três OLE^{41,42,43}. Em ambos os RCT se demonstrou a eficácia superior do rhC1 INH relativamente ao placebo em diminuir o tempo até ao alívio dos sintomas.

Um estudo prospectivo realizado em 2013, com dois doentes com défice de C1 INH, estudou a eficácia do rhC1 INH no tratamento em ambulatório; em conjunto, os doentes tiveram 65 crises, e apenas uma crise em cada doente necessitou de repetição da administração.⁴⁴

Similarmente, na OLE mais recente,⁴³ Li e colaboradores observaram que 96% das crises foram resolvidas com uma dose única de Ruconest[®] de 50U/kg, respeitando um máximo de 2400U. Paralelamente, este estudo permitiu concluir que a eficácia do rhC1 INH é mantida em administrações subsequentes, dado que não se verificou a produção de anticorpos neutralizantes da glicoproteína após a repetição do tratamento. No que respeita à segurança deste fármaco, não foram registadas descontinuações na terapêutica devido a efeitos adversos, embora 27% dos doentes tenham reportado efeitos adversos. Na Tabela 5 estão listados os

Efeitos secundários da terapêutica com rhC1 INH

- nasofaringite
- elevação da concentração de D-dímeros
- cefaleia
- tosse
- flatulência
- diarreia
- **lacrimajamento**
- **dorsalgia**
- **arrepios**
- **fadiga**
- **prurido**
- *rash*

Tabela 5. Adaptado de: Li H, Moldovan D, Bernstein J, et al. Recombinant Human-C1 Inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 3(3):417-423.

diferentes efeitos adversos reportados pelos doentes. Concluiu-se, também, que o aumento no número de administrações não se associou a um aumento na percentagem verificada de efeitos secundários.

A dose recomendada de Ruconest[®] é de 50UI/kg, em infusão e.v. durante 5 min para doentes até 84kg, não excedendo as 4200 UI/dose. Para os doentes com 84kg ou de peso superior, a dose a administrar deve ser de 4200UI em infusão e.v. durante 5 min. Não devem ser excedidas as 2 doses

em cada 24 horas.⁴⁵

Rhucin[®]

De forma a avaliar a eficácia deste fármaco, foram realizados dois RCTs, um europeu e outro norte-americano.⁴⁶ Em ambos, o tratamento com o factor recombinante reduziu de forma estatisticamente significativa o tempo necessário para o início da diminuição da sintomatologia. É importante referir que não se registaram efeitos adversos ou recorrência do angioedema. No estudo norte-americano, foi testado o placebo contra duas dosagens diferentes do Rhucin[®], 50 ou 100 U/kg, não se tendo encontrado uma diferença estatisticamente significativa entre ambas.

A dose preconizada é de 50U/kg.¹

Icatibant

O Icatibant (Firazyr[®]) é um fármaco de administração subcutânea aprovado na união europeia em 2008, e aprovado em Portugal. A sua acção deve-se ao efeito antagónico da ligação da BK aos seus receptores B2, bloqueando, assim, o mediador mais importante da doença.⁴⁷

Nos RCT *For Angioedema Subcutaneous Treatment* (FAST-1 e FAST-2), o Icatibant 30 mg, numa única injeção de 3 ml, foi testado, respectivamente, contra placebo e ácido tranexâmico. Em ambos, o tempo necessário para o início da redução dos sintomas foi inferior quando usado o Icatibant. No entanto, quando comparado com o placebo, não se considerou que o resultado tivesse sido estatisticamente significativo,⁴⁸ o que motivou a realização de um novo RCT, o FAST-3.

No estudo FAST-3,⁴⁹ voltou a comparar-se a eficácia do Icatibant 30 mg, subcutâneo, contra placebo. Permitiu concluir que o tempo para início da redução do angioedema é significativamente menor quando se usa o Icatibant, atestando a eficácia deste fármaco para tratamento das crises cutâneas e abdominais de AH, sendo que os autores sugeriram a realização de mais estudos para atestar a eficácia nas crises laríngeas. No que concerne à segurança deste fármaco, 41,3% dos doentes tratados com Icatibant tiveram algum efeito adverso e nenhum doente abandonou a terapêutica devido a efeitos adversos. Na Tabela 6 explicitam-se os efeitos adversos mais comumente verificados. Não se detectaram anticorpos anti-Icatibant durante 5 semanas após o tratamento.

Efeitos adversos mais frequentes verificados após Icatibant no estudo FAST-3

- Angioedema piorou ou recorreu
- Reacção no local da injeção (eritema ou edema)
- Cefaleia
- Infecções (sinusite, infecção do tracto urinário, nasofaringite)
- Distúrbios gastro-intestinais (distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, náusea)
- Febre

Tabela 6. Adaptado de Lumry W, Li H, Levy R, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B 2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011; 107(6): 529-37

De forma a avaliar a eficácia de múltiplas utilizações do Icatibant, realizaram-se OLE dos estudos FAST-1,2,3. Nestes estudos, concluiu-se que a sua eficácia é mantida para múltiplas utilizações.⁴⁷

O Icatibant deve ser administrado sub-cutaneamente, de forma lenta, na região abdominal, em dose única. A administração pode ser repetida após 6 horas, em caso de necessidade. No entanto, não devem ser administradas mais de três injeções dentro de 24 horas.⁴⁷

Inibidor da caliceína plasmática

O único fármaco desta classe é o Ecallantide (previamente denominado DX-88), uma proteína recombinante produzida pela levedura *Pichia pastoris*. Tem administração subcutânea e actua na crise do AH ao impedir a formação de BK através do seu precursor cininogénio, pois inibe de forma potente e específica a caliceína plasmática. Dada a estreita ligação entre o sistema de contacto e a cascata da coagulação, este fármaco também está a ser estudado para a prevenção de hemorragias durante as cirurgias cardiotorácicas.⁵⁰ Actualmente, não está disponível em Portugal.

Os ensaios que estudaram a eficácia deste fármaco contra placebo denominaram-se *The Evaluation of DX-88 in Mitigating Angioedema* (EDEMA).¹⁴

No EDEMA 3,⁵¹ um RCT que estudou a eficácia do Ecallantide comparativamente ao placebo, a dose usada do fármaco foi de 30 mg. Em média, o tempo necessário para que o fármaco surtisse efeitos a nível da sintomatologia foi de 2,75h, comparativamente às pelo menos 4h necessárias para o grupo ao qual se administrou placebo. Em 56% dos doentes aos quais se administrou Ecallantide verificou-se pelo menos um efeito adverso.

Efeitos adversos reportados no estudo EDEMA3 e 4

- cefaleias
- náuseas
- nasofaringite
- diarreia
- dor abdominal
- febre
- congestão nasal
- fadiga
- reacção no local da injeção
- ruptura de quisto ovárico

Tabela 7. Efeitos adversos da terapêutica com Ecallantide

Similarmente, os resultados do EDEMA4⁵² foram mais um dado a favor da eficácia significativa deste fármaco nas crises de AH, relativamente ao uso de placebo. Foi usada a

mesma dose de Ecallantide que no estudo EDEMA3 e os *endpoints* foram muito semelhantes, mas mais doentes fizeram parte do estudo. Na OLE do EDEMA 4, 14% dos doentes necessitaram de uma nova dose do fármaco.

Na Tabela 7 explicitam-se os efeitos adversos verificados nos doentes sujeitos ao tratamento com Ecallantide nos estudos EDEMA 3 e EDEMA 4.

Fármacos de recurso - Ácido tranexâmico, Ácido α -amino-capróico e FFP

Estes fármacos apenas devem ser utilizados em situação de excepção, no caso de crises excepcionalmente graves, na indisponibilidade dos tratamentos específicos discutidos neste trabalho, e apenas até transferência para hospital diferenciado, dado que não há estudos controlados que comprovem a sua eficácia nas crises.¹³ No entanto, são utilizados em alguns países, nomeadamente em Portugal, nas condições anteriormente citadas.

O TA e o ácido α -aminocapróico (EACA) são agentes anti-fibrinolíticos que, ao alterarem os locais de activação da plasmina, impedem a activação do F-XII por esta protease, o que tem efeito benéfico nas crises da doença por diminuir a produção de BK.¹² Ambos são de administração endovenosa lenta. O TA deve ser administrado a cada 4 horas, na dose de 15mg/kg.¹³

Por sua vez, o FFP tem utilidade porque o plasma humano contém C1 INH. Todavia, a sua administração acarreta o risco de transmissão de doenças infecciosas e, adicionalmente, há risco de agravamento sintomático devido ao aumento de consumo do inibidor pelos seus substratos existentes no plasma.¹⁴ Devem ser administradas duas unidades de 200 ml cada.¹³

2.1.1. Considerações para a forma AH-nl-C1 INH

Surpreendentemente, os doentes com este tipo da doença parecem responder ao tratamento com concentrados de C1 INH. De facto, um estudo observacional publicado em

2017, realizado com 72 doentes com mutação no gene F12, mostrou a eficácia destes concentrados no tratamento da crise, na medida em que reduziu o tempo de duração do edema de uma média 64,1h nos edemas não tratados para uma média de 28h se fosse feito tratamento. Também nos edemas laríngeos, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa no tempo de crise.⁵³ Já trabalhos anteriores tinham mostrado a eficácia do C1 INH e, também, do Icatibant.^{54,55} No entanto, há registos de situações nas quais os concentrados de C1 INH não foram eficazes ou apenas se consideraram moderadamente eficazes.⁵⁶

Relativamente ao Icatibant, para além dos trabalhos já referidos, nos quais o seu uso foi útil em alguns doentes, foi realizado um estudo *open-label* que avaliou a eficácia deste fármaco em doentes com AH-1 e AH-nl-C1 INH. O Icatibant foi considerado eficaz em ambos os grupos. Contudo, no grupo sem défice de C1 INH, houve mais doentes a necessitar de repetição da administração.⁵⁷

Também o Ecallantide revelou eficácia na ODT, embora apenas tenha sido relatado o uso num doente, com resolução completa da crise 90 minutos depois da sua administração.⁵⁸

Quanto aos agentes anti-fibrinolíticos, os resultados têm sido pouco conclusivos.²² Num estudo espanhol, apenas em um dos 6 doentes tratados com TA se verificou efeito do fármaco.⁵⁴

Relativamente ao uso de FFP, há um relato do uso num doente com mutação no gene F12, com eficácia terapêutica.⁵⁵

2.2. Tratamento preventivo

Esta forma de tratamento tem como objectivo a prevenção das crises de angioedema. As diferentes *guidelines* existentes nos vários países revelam diferentes perspectivas acerca de em que doentes e circunstâncias deve ser instituído tratamento farmacológico preventivo.¹⁵

Apesar do tratamento farmacológico ajudar na diminuição do número e gravidade das crises, é muito importante reforçar que não há uma prevenção que seja completamente eficaz,

ou seja, continua a existir a possibilidade da necessidade da instituição de ODT. Assim, os doentes devem ser sensibilizados para a procura de cuidados médicos e eventualmente ensinados a fazer auto-administração farmacológica em caso de crise.⁵⁹

2.2.1. Tratamento preventivo de curta duração

Este tipo de prevenção também é chamada pré-procedural, na medida em que a sua administração deve ser feita antes de determinados procedimentos médicos ou cirúrgicos que podem despoletar uma crise, quer pelo trauma, quer pelo stress emocional que uma cirurgia acarreta no doente.⁵ Na Tabela 8 enumeram-se as situações nas quais a OMS preconiza a instituição deste tipo de terapêutica.

Assim, é preconizada a instituição de tratamento preventivo previamente a todos os procedimentos programados do foro odontológico, cirurgia maxilofacial ou outra que requeira intubação e procedimentos endoscópicos e outros minimamente invasivos, os quais devem ser preferencialmente realizados na instituição

Necessidade de instituição de tratamento preventivo de curta duração
- extracção dentária
- manipulação das vias aéreas superiores
- manipulação da faringe
- entubação endotraqueal
- broncoscopias e endoscopias

Tabela 8. Adaptado de Craig T, Pürstün E, Bork K, Bowen T, Boyssen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema. WAO Journal. 2012; 5:182-199

hospitalar de seguimento da pessoa com AH e com marcação prioritária.¹³

Os fármacos actualmente disponíveis para este tipo de tratamento são os concentrados de pdC1 INH, os androgénios atenuados e o TA.⁵⁹ Um estudo retrospectivo comparou a eficácia destes fármacos na STP e concluiu que o mais eficaz em diminuir o número de crises pós-procedurais é o concentrado do inibidor e o menos eficaz o TA. Não foram reportados efeitos adversos associados à STP com nenhum dos fármacos, pelo que, para além de eficaz, é uma terapêutica segura.⁶⁰

Dado que os androgénios atenuados e os antifibrinolíticos demoram cerca de 5 dias a surtir efeito, é necessário iniciar a sua administração 5 dias antes do procedimento. A sua

administração deve continuar nos 2 a 3 dias posteriores ao evento. Adicionalmente, no dia do procedimento, 1 a 4 horas antes, deve ser feita a administração de pdC1 INH.¹³

Salvaguarda-se que, tendo em conta que a fisiopatologia do sub-tipo AH-nl C1 INH ainda não é bem conhecida, não se identificaram, ainda, os precipitantes das crises de angioedema e não há publicações que permitam concluir acerca da frequência das crises associadas a procedimentos médicos ou cirúrgicos. Consequentemente, apesar do uso de concentrados de C1 INH ser aparentemente eficaz na prevenção das crises, não é claro se realmente são eficazes ou se aquele procedimento não despoletaria uma crise por si só.²²

Concentrados de C1 INH

Um estudo retrospectivo, publicado em 2011, teve como objectivo avaliar o risco de edema laríngeo e facial em doentes sujeitos a extracção dentária, com e sem STP. O fármaco usado foi o Berinert[®], usado na dose de 500U ou 1000U, 1h antes da cirurgia. Verificou-se que 21,5% dos doentes aos quais não se administrou terapêutica preventiva tiveram algum tipo de sintomatologia, enquanto que nos doentes que fizeram STP a percentagem de doentes com sintomas foi de 12,5%. Assim, concluiu-se que o risco de uma crise é significativamente diminuído após o uso deste fármaco. Adicionalmente, concluiu-se que o uso de 1000U é mais eficaz que o uso de 500U.⁶¹

Em Portugal, recomenda-se a administração deste concentrado de uma a 6 horas antes do procedimento, na dose de 20U/kg, em perfusão lenta de 1 ml/min.

Num outro estudo, feito com o Cinryze[®], apenas 2% dos doentes tiveram sintomatologia nos três dias subsequentes a um procedimento médico, dentário ou cirúrgico. De ressaltar que, neste estudo, os procedimentos realizados sob STP foram de vários tipos, e não só extracções dentárias ou com manipulação da orofaringe.⁶²

Nos adultos, 1 a 4 horas antes do procedimento de risco, deve ser administrada uma dose de 500 a 1500 U.¹³

Androgénios atenuados

Não há estudos controlados sobre a eficácia destes fármacos na STP. É recomendada a sua utilização 5 dias antes e até 2 a 3 dias depois do procedimento. São de administração oral, e o danazol deve ser administrado na dose de 400-600 mg por dia, enquanto o estanozolol é usado na dose de 4 a 6 mg por dia.¹³ Em Portugal, apenas o danazol está aprovado.

Antifibrinolíticos

O TA é, dos três fármacos, o menos usado.⁵⁹ Deve ser administrado na dose de 1 g a cada 6 horas desde 5 dias antes do procedimento até 2 dias depois do mesmo.¹³ Há, no entanto, *guidelines* que aconselham contra o seu uso ou recomendam apenas a utilização como fármaco de recurso, pela falta de certeza da sua eficácia.¹⁵

2.2.2. Tratamento preventivo de longa duração

Este tipo de tratamento tem por base uma administração farmacológica regular de forma a prevenir a sintomatologia da doença.⁵ Não é, ainda, consensual em todos os países a que doentes deve ser preconizado este tratamento. Deve ser considerada LTP nos doentes severamente sintomáticos e tendo em conta, também, a frequência das crises, recursos de saúde e falha em alcançar uma qualidade de vida adequada com recurso a ODT.¹⁵ Um grupo de trabalho espanhol acordou indicações mais específicas para início de LTP, as quais se encontram enumeradas na Tabela 9.

Os fármacos actualmente disponíveis para este tipo de tratamento são androgénios atenuados, concentrados de C1 INH, anti-fibrinolíticos e progestativos.⁵⁹

Indicações para início de tratamento preventivo de longa duração

- edema laríngeo
- ≥ 1 episódio mensal de edema mucocutâneo
- ≥ 1 crise abdominal grave no último ano
- ≥ 1 crise cérvico-facial grave no último ano
- compromisso da qualidade de vida no último ano

Tabela 9, Adaptado de: Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Guilarte M, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, follow-up and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422–41

Apesar de se verificar que os doentes com o sub-tipo AH-nl-C1 INH têm intervalos livres de doença mais alargados, é comum o uso de LTP.²² Na generalidade, os fármacos utilizados são os mesmos dos usados nas formas com défice do inibidor. De facto, Bork e colaboradores⁵³ demonstraram, num estudo observacional, a eficácia da administração continuada de fármacos com aplicação robusta nos sub-tipos 1 e 2, na redução da frequência das crises, nomeadamente danazol, progestativos e AT.

Androgénios atenuados

O uso destes fármacos no tratamento do AH remonta a 1976. Desde então, foram realizados vários estudos que demonstram a sua eficácia na prevenção das crises.¹² Os androgénios mais usados são os derivados sintéticos 17- α -alquilados, danazol e estanozolol. Apesar da sua ampla utilização, o mecanismo da sua eficácia não está completamente esclarecido, mas admite-se que induzem um aumento dos níveis de C1 INH, que estimulam a expressão do inibidor pelo mRNA e que aumentam os níveis plasmáticos da aminopeptidase P, a qual está envolvida no catabolismo das cininas.¹³

Foram realizados RCTs e várias OLE e estudos retrospectivos, sendo que em todos os estudos se concluiu que os androgénios são muito eficazes, não só reduzindo a frequência das crises mas, também, a sua severidade.⁶³ A maioria dos estudos objectivaram a eficácia do danazol, mas quando se usam outros androgénios a eficácia é similar.⁵⁹

A maior limitação no uso destes fármacos prende-se com as suas reacções adversas e efeitos secundários a longo prazo, listadas na Tabela 10.

Efeitos secundários ao uso de androgénios atenuados	Referências
<ul style="list-style-type: none"> - elevação dos níveis de enzimas hepáticas - neoplasias hepáticas - alteração do perfil lipídico (elevação do C-LDL e ApoB-100 e diminuição do C-HDL e ApoA-1) - anomalias do tracto urinário (hematúria, sintomas irritativos e cistite hemorrágica) 	59
<ul style="list-style-type: none"> - elevação na CK e aldolase - rabdmíólise (na co-administração com estatinas) - efeitos hormonais (virilização, irregularidades menstruais, acne, seborreia, hirsutismo, alterações vocais, sintomas vasomotores, ganho de peso e diminuição da libido). 	13

Tabela 10. C-LDL: colesterol lipoproteína de baixa densidade; C-HDL: colesterol lipoproteína de alta densidade; CK: creatina fosfocinase

Tendo em conta a panóplia de efeitos secundários destes fármacos, alguns potencialmente graves, preconiza-se a administração de uma dose de indução, mais alta, e administrada até o doente se encontrar assintomático, com posterior diminuição da dosagem até se atingir uma dose mínima eficaz. O danazol tem uma dose de indução de 400-600 mg por dia e uma dose de manutenção variável com mínimo de 50-100 mg por dia. O estanozolol deve ser administrado, inicialmente, na dose de 6 a 12 mg por dia, tendo uma dose de manutenção de 2 mg a cada 72 horas. Ambos são de administração oral.¹³ Em Portugal, apenas o danazol está aprovado para o tratamento preventivo.

Os doentes sob esta terapêutica devem ser monitorizados de forma regular, com exame físico e realização de exames laboratoriais, como sejam hemograma completo, análise do perfil lipídico, testes de função hepática e análises urinárias. Há, ainda, *guidelines* que recomendam a realização anual de uma ecografia hepática.¹⁵

Concentrados de C1 INH

Como já referido neste trabalho, os concentrados de C1 INH podem ser de administração endovenosa ou subcutânea. Apenas os de administração endovenosa estão aprovados para LTP.⁵⁹

Foi realizado um RCT com 22 doentes, aos quais se fez administração, duas vezes por semana, com 1000U de um concentrado nanofiltrado (Cinryze[®]) ou de placebo, durante períodos de 12 semanas. Concluiu-se que os doentes aos quais se fez administração do concentrado tiveram significativamente menos crises e, quando tiveram crises, estas foram menos graves e de menor duração.³⁶

Um estudo subsequente, feito com mais doentes, veio corroborar estas conclusões, na medida em que se verificou uma redução de 93,7% no número de crises mensais. No entanto, é de relevo referir que alguns doentes se encontravam, simultaneamente, sob androgénios orais. Adicionalmente, os autores consideraram que o fármaco é de administração segura, na medida em que não se verificaram reacções adversas graves nem transmissão de vírus da hepatite B ou C, HIV ou parvovírus B19.⁶⁴ O Cinryze[®] está actualmente aprovado na Europa para prevenção das crises, mas não se encontra aprovado em Portugal, usando-se para esse fim o Berinert[®].

A dose do pdC1 INH é de 1000 a 1500 U uma a três vezes por semana.¹³

Antifibrinolíticos

Tanto o TA como o EACA têm eficácia comprovada em diminuir o número de crises de AH, sendo o TA o composto mais eficaz dos dois.¹³

Comparativamente com outras classes farmacológicas, os antifibrinolíticos não são tão eficazes. No entanto, devido ao seu melhor perfil de segurança, têm uma ampla utilização, nomeadamente em crianças.⁵⁹

Em 1972, foram publicados os resultados de estudos em que se avaliou a eficácia do TA e do EACA na prevenção das crises.

Num deles, um RCT duplamente cego, foi administrado EACA, na dose de 16g por dia, ou placebo, durante períodos de um mês, a 5 doentes com AH. Os autores concluíram que o fármaco tem efeito benéfico nesta doença, dado que 80% dos doentes não tiveram nenhuma crise grave quando sob EACA, mas o mesmo não se verificando quando estavam sob a administração de placebo.⁶⁵

O outro estudo, feito com 18 doentes, teve como objectivo a avaliação da eficácia do TA. Assim, os doentes administraram, três vezes por dia, de forma randomizada e duplamente cega, 1g de placebo ou TA, durante períodos de três meses. Os autores concluíram que, para além de ser um fármaco eficaz, a sua dose eficaz causava apenas efeitos secundários mínimos, ao contrário do que acontece quando o EACA é usado em doses equivalentes de eficácia.⁶⁶

No que concerne aos efeitos adversos da sua utilização prolongada, têm-se registado vários, os quais se encontram listados na Tabela 11.

Efeitos adversos dos antifibrinolíticos	
Ácido Tranexâmico	<ul style="list-style-type: none"> - câibras musculares - alterações gastrointestinais (náuseas e diarreia) - hipotensão e tonturas - fadiga - alterações na retina - alterações hepáticas - eventos trombóticos
Ácido α-aminocaprício	<ul style="list-style-type: none"> - alterações musculares (aumentos transitórios da CK e aldolase séricas, dores musculares, fraqueza e fadiga e necrose muscular extensa) - eventos trombóticos

Tabela 11. Adaptado de: Caballero T, Baeza M, Cabañas R, Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, follow-up and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(6): 422-41. CK: creatina fosfocinase.

É recomendado que, antes de uma cirurgia, estes fármacos sejam interrompidos, devido ao potencial trombótico. Por outro lado, os doentes sob TA devem ser regularmente avaliados

sob o ponto de vista oftalmoscópico, por uma fundoscopia, devido às alterações na retina de animais de laboratório verificadas com este fármaco.⁷

O TA deve ser administrado na dose de 1000 a 3000 mg por dia e o EACA na dose de 1 g a cada 6 a 8 horas.¹³

Progestativos

Estes fármacos são abordados no ponto 2.3.2.1. deste trabalho.

2.2.2.1 Considerações para a forma AH-nl-C1 INH

Parece haver uma diferença nesta forma, quando comparado com o AH-1 e 2, na medida em que o AT aparenta ser substancialmente mais eficaz, como reportado em vários ensaios clínicos, apesar de não haver estudos directamente comparativos do uso do fármaco nas diferentes formas da doença.²² Num estudo realizado com 26 doentes franceses, todos relataram uma melhoria em pelo menos 50% da frequência das crises, quando administraram TA na dose de 3g por dia, em três tomas diárias.⁶⁷

2.3. Situações particulares

2.3.1. Crianças

Segundo a OMS, a todas as crianças com um progenitor diagnosticado com AH deve ser feito o rastreio da doença a partir do um ano de idade, dado que antes desta idade os resultados podem ser falsos, pois os valores do complemento e do C1 INH só atingem os valores definitivos nessa idade.⁵ Após o diagnóstico, o tratamento da doença nas crianças é um desafio porque há fármacos que não estão aprovados para uso nesta faixa etária e, alguns dos que estão têm de ser administrados em doses adequadas.¹⁶

No que respeita ao ODT, o único fármaco aprovado para uso em qualquer idade é o Berinert[®], na dose de 20U/kg. Em alguns países europeus, o Icatibant também está aprovado para uso em crianças. No caso dos adolescentes, pode ser usado Ecallantide ou Ruconest[®].⁶⁸

Em Portugal, apenas o Berinert[®] está aprovado. Na ausência de pdC1 INH, pode ser usado FFP como fármaco de recurso, normalmente na dose de 10 ml/kg.¹³

Relativamente à STP, a primeira linha é o pdC1 INH na dose de 25 U/kg. Na ausência deste, pode usar-se FFP na dose de 10 ml/kg, em infusão endovenosa. Ambos devem ser administrados uma hora antes do procedimento.¹³

No que concerne à LTP, a principal diferença relativamente aos adultos é a contra-indicação do uso de androgénios, devido ao risco de alterações na maturação óssea, no desenvolvimento sexual e no crescimento.⁶⁸ Assim, nesta faixa etária pode usar-se o concentrado de C1 INH ou os anti-fibrinolíticos.¹⁷ A dose a administrar de TA é de 20 a 40 mg/kg, dividida em 3 a 4 vezes ao dia, e a de EACA é de 0,17 a 0,43 g/kg cada dia.¹³

2.3.2. Mulheres

2.3.2.1. Contraceção

As variações hormonais estão comprovadamente implicadas nas agudizações do AH em mulheres. Um estudo retrospectivo, com 150 mulheres, mostrou que há um aumento da frequência de crises na puberdade, na altura da ovulação e durante a menstruação.⁶⁹

Os estrogéneos exógenos, por exemplo presentes nos contraceptivos orais combinados e no anel vaginal, são de evitar nestas doentes por precipitarem crises de angioedema, dado que o 17 β -estradiol causa um aumento nos níveis de F-XII, de calicreína e de cininas.⁷⁰

Por outro lado, os contraceptivos orais progestativos têm-se revelado como fármacos de interesse nesta doença, na medida em que, para além de método contraceptivo, têm efeito preventivo, podendo fazer parte de esquemas de LTP.⁵⁹ Apesar de não haver RCTs para estudo

do efeito preventivo das crises, há estudos retrospectivos que mostram o seu efeito, com 64% das mulheres a considerarem que houve uma melhoria na sintomatologia da doença sob este contraceptivo.⁶⁹

Na maioria das mulheres com AH, os dispositivos intra-uterinos são bem tolerados e a sua colocação não carece de administração de STP, embora o tratamento de fase aguda deva estar disponível, caso seja necessário. Os dispositivos apenas com progestativo podem ser benéfico na diminuição da sintomatologia, enquanto que aqueles que contêm estrogénios tipicamente têm o efeito oposto.⁷⁰

2.3.2.2. Gravidez e amamentação

A gravidez pode ter um impacto imprevisível na doença, na medida em que pode agravar, melhorar ou não surtir qualquer efeito na sintomatologia habitual da doente. Quando ocorre um agravamento das crises, deve-se ao aumento fisiológico nos níveis de estrogénio que ocorre durante a gravidez. Relativamente à amamentação, observa-se um aumento no número de crises durante este período, provavelmente associado ao aumento da prolactina sérica.⁷¹ Ainda assim, a OMS recomenda que estas mulheres amamentem os seus filhos, pelo seu benefício no lactente.⁵

O único fármaco considerado aparentemente seguro e eficaz durante a gravidez e a amamentação é o pdC1 INH, quer em termos de ODT, quer em termos de prevenção das crises, apesar de não haver estudos controlados nesta matéria.⁷⁰ É o fármaco de primeira linha durante estes dois períodos.⁵

No que concerne aos anti-fibrinolíticos, apesar de atravessarem a placenta, não há casos conhecidos de actividade teratogénica no feto. Desta forma, podem ser usados durante a gravidez, como fármacos de recurso no caso de indisponibilidade dos fármacos de primeira linha.⁷¹ É importante notar que as mulheres grávidas têm um risco de tromboembolia venosa

profunda aumentado, sendo cinco vezes mais elevado do que nas mulheres não grávidas. Desta forma, aquando da necessidade de instituição de terapêutica com um anti-fibrinolítico, é importante ponderar o risco-benefício de tal medicação, na medida em que um dos efeitos adversos da utilização prolongada destes fármacos são eventos trombóticos (ver Tabela 7).⁷²

Durante a amamentação, não são aconselhados porque são excretados no leite materno, o que poderia ter efeitos nocivos no lactente.⁷¹

Na indisponibilidade de pdC1 INH e anti-fibrinolíticos, deve utilizar-se como recurso FFP.⁷⁰

Durante todo o período de gravidez e amamentação, os androgénios estão contra-indicados, pois têm efeitos nocivos graves no feto e no lactente, nomeadamente pseudohermafroditismo feminino, virilização⁷¹ e atraso no crescimento fetal⁷³. Devem ser descontinuados pelo menos um mês antes da concepção.⁷¹

No que respeita ao rhC1 INH, Icatibant, e Ecallantide, estão, também, contra-indicados durante estes períodos, na medida em que não há estudos que atestem a sua segurança.⁷⁰

Adicionalmente, durante a gravidez, há que considerar situações específicas que necessitam de administração de STP, pela probabilidade aumentada de desencadear uma crise. Estas situações estão enumeradas na Tabela 12.

Indicações para STP durante a gravidez
- biópsia das vilosidades coriônicas - amniocentese - interrupção cirúrgica da gravidez
Indicações para STP antes do parto
- AH grave - sintomatologia recorrente durante o terceiro trimestre - edema genital prévio por trauma mecânico - entubação - uso de fórceps - extracção por vácuum - cesariana

Tabela 12. Adaptado de: Craig T, Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema. WAO Journal. 2012: 193-4. STP: tratamento preventivo de curta duração.

3. Fármacos em estudo clínico

Tendo em conta a necessidade de terapêuticas, nomeadamente preventivas, mais eficazes e com vias de administração mais adequadas para fazer no ambulatório, têm sido vários os avanços feitos no estudo de fármacos novos para o tratamento desta doença, nomeadamente o desenvolvimento de fármacos de administração oral.⁷⁴

pdC1 INH de administração subcutânea

Foram já realizados vários estudos de fase II com estes novos fármacos, todos eles revelando eficácia do uso subcutâneo do pdC1 INH.²⁰

Até à data, apenas foram publicados os resultados de um estudo de fase III. Este foi um RCT duplamente cego que comparou a eficácia deste novo fármaco com o uso de placebo, chamado COMPACT (*Clinical Studies for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1 INHibitor Replacement Therapy*). O pdC1 INH de administração subcutânea estudado neste ensaio chama-se CSL830 e é uma preparação de um pdC1 INH nanofiltrado, pasteurizado e de volume reduzido. Os doentes foram alocados em quatro grupos, sendo feitas administrações do fármaco, na dose de 40 UI/kg ou 60 UI/kg, ou de placebo, durante 16 semanas. Após essas 16 semanas, fez-se troca do fármaco por placebo, ou vice-versa, durante igual período. Os doentes fizeram auto-administração dos compostos na parede abdominal. Os autores concluíram que os grupos de doentes aos quais se administrou CSL830 tiveram menos crises, e que estas foram de menor gravidade quando existiram, comparando com aqueles aos quais se administrou placebo. A diferença verificada entre o efeito das duas doses do pdC1 INH não foi estatisticamente significativa. Nos grupos tratados com CSL830, verificou-se um número bastante inferior de episódios de edema laríngeo. Na Tabela 13 encontram-se os efeitos adversos reportados com o uso do fármaco, sendo o mais frequente,

verificado em quase um terço dos doentes, a reacção no local da injeção. Não se verificou seroconversão para hepatite B ou C nem para HIV.⁷⁵

No momento, está a ser realizado um outro estudo de fase III, para estudar a eficácia do Cinryze de administração sub-cutânea quando comparada com a administração de placebo.²⁰

Efeitos adversos do CSL830

- reacção no local da injeção
- nasofaringite
- infecção do tracto respiratório superior
- reacção de hipersensibilidade (prurido, eritema e urticária)
- tonturas
- fadiga
- lombalgia

Tabela 13. Adaptado de: Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema attacks with a subcutaneous C1 Inhibitor. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376 (12): 1137-8

rhC1 INH

O potencial deste fármaco para uso consistente no tratamento preventivo tem sido estudado. Recentemente, foi realizado um estudo de fase II. Neste estudo, verificou-se que a administração endovenosa, duas vezes por semana, do fármaco diminuiu pelo menos para metade as crises em 95,7% dos doentes. Não foram reportados efeitos adversos considerados graves.²⁰

Inibidores da calicreína plasmática

Em 2017, foram publicados os resultados de um RCT de fase Ib, realizado para estudo do Lanadelumab (DX-2930). Este fármaco é um anticorpo monoclonal inibidor da calicreína plasmática, com potencial para a prevenção de crises nos doentes com AH com défice de C1 INH. Foram testadas doses diferentes do fármaco em doentes alocados em quatro grupos. Dentro de cada grupo, ou se fez a administração do fármaco ou de placebo, durante 6 semanas. Os efeitos adversos mais comuns foram dor ou eritema no local da administração e cefaleia. Em geral, os doentes tratados com DX-2930 tiveram 97% menos crises do que os doentes tratados com placebo. Apesar dos resultados apoiarem a eficácia deste fármaco, os autores

referem que os resultados de um estudo de fase III, com duração de 6 meses, serão essenciais para atestar a eficácia e segurança do fármaco.⁷⁶ Este estudo já terminou, mas os seus resultados ainda não foram publicados (NCT02586805).

Para além do anteriormente citado, estão em processo de estudo três inibidores orais da caliceína (Tabela 14).

Inibidor oral da caliceína	Estudo mais recente	Frequência da administração	Considerações
Avoralstat	Terminado estudo de fase III	3 vezes por dia	Não mostrou eficácia estatisticamente significativa comparativamente ao placebo.
BCX7353	Terminado estudo de fase I	1 vez por dia	Os resultados do estudo de fase I suportam a potencial eficácia do fármaco. No momento, está a ser realizado um estudo de fase II.
KVD818	Estudo de fase I em realização		

Tabela 14. Adaptado de Chen M, Riedl M. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017; 37: 585-595.

Fármaco antisense

Bhattacharjee e colaboradores estudaram o efeito de antinucleótidos que inibem selectivamente elementos da cascata da coagulação e do sistema cinina-BK. Concluíram que a inibição do F-XII ou da pré-caliceína reverte os efeitos do défice de C1 INH, pelo que referem que a administração subcutânea semanal de oligonucleótidos selectivos *antisense* que inibam o F-12 ou a pré-caliceína poderá vir a ser útil como prevenção da formação de angioedemas.⁷⁷

V. Conclusão

Neste trabalho de revisão da literatura procedeu-se à análise dos tratamentos do AH disponíveis a nível mundial.

Embora as formas da doença com défice de C1 INH estejam já relativamente bem caracterizadas, nomeadamente no que respeita aos mecanismos fisiopatológicos que lhe estão subjacentes, o mesmo não se aplica ao AH-nl-C1 INH. Talvez o expandir do conhecimento actual acerca deste sub-tipo, nomeadamente a melhor caracterização das mutações causadoras, possa ser a chave para lhe encontrar um tratamento mais específico.

Apesar de haver vários fármacos disponíveis e específicos para o tratamento das crises e para a prevenção das mesmas, não há, ainda, nenhum completamente eficaz. Ou seja, o AH continua a ser, apesar dos avanços científicos, uma patologia potencialmente fatal e sem cura.

Após analisar todos os fármacos disponíveis, pode concluir-se que nem todos os tratamentos estão aprovados em Portugal, nomeadamente os compostos rhC1 INH, que, ao serem de administração subcutânea, poderiam transformar-se numa mais valia para os doentes, na medida em que o conseguiriam administrar em casa. Para além disso, não transmitem patogénios, risco, pelo menos virtual, dos concentrados derivados do plasma humano, disponíveis no nosso país.

Em Portugal, apenas existem fármacos de administração hospitalar para tratamento das crises, o que acaba por se tornar numa limitação para os doentes, que, em situação de urgência, têm de ser transportados para o hospital. A instituição do CPDR veio contribuir, certamente, para um tratamento mais célere. No entanto, de acordo com os resultados obtidos noutros países, talvez fosse uma mais valia para os doentes portugueses a aprovação da auto-administração farmacológica, por exemplo do Icatibant, o qual tem uma apresentação comercial de administração subcutânea.

Os novos fármacos, actualmente em estudo clínico, poderão vir a ser muito úteis se comprovada a sua eficácia, na medida em que, por exemplo a via de administração oral seria o ideal para promover a independência dos doentes, a adesão à terapêutica e eliminar o inconveniente da necessidade de administração farmacológica em meio hospitalar ou por injeção subcutânea.

Adicionalmente, são necessários fármacos mais eficazes em termos preventivos, dado que não há registos de doentes deixarem de ter crises mesmo seguindo os planos terapêuticos.

Na medida em que é uma mutação genética que está por trás do fenótipo da doença poderá também ser benéfico explorar a utilidade da terapia génica nesta doença.

Parece haver, ainda, um longo caminho a percorrer, de forma a encontrar uma terapêutica segura e eficaz e que permita a estes doentes alcançar uma melhor qualidade de vida, objectivos que as terapêuticas actuais não são capazes de satisfazer na totalidade.

Anexos

Tabela A.1.

Esquema de tratamento	Classes farmacológicas			Via de administração	Comentários	Aprovação em Portugal
Crise	Concentrados de C1 INH	pdC1 INH		Endovenosa	Aprovada a administração em qualquer doente	Sim
		rhC1 INH		Subcutânea	Não está aprovado para utilização em crianças nem em mulheres grávidas ou a amamentar	Não
	Antagonismo da BK (Icatibant)			Subcutânea	Não está aprovado para utilização em crianças nem em mulheres grávidas ou a amamentar	Sim
	Inibidor da caliceína plasmática (Ecallantide)			Subcutânea	Não está aprovado para utilização em crianças nem em mulheres grávidas ou a amamentar	Não
	Fármacos de recurso	Antifibrinolíticos	TA	Endovenosa	Podem ser usados em crianças e grávidas, como fármacos de recurso; desaconselhados na amamentação	Sim
EACA			Endovenosa	Sim		
FFP		Endovenosa	Risco de agravamento sintomático (efeito <i>rebound</i>)	Sim		
Tratamento preventivo de curta duração	Concentrados de C1 INH			Apenas as formas endovenosas (pdC1 INH)	Aprovada a administração em qualquer doente	Sim
	Androgénios atenuados			Oral	Contra-indicados na mulher	Sim

			grávida ou a amamentar	
	Antifibrinolíticos	Oral	Algumas guidelines contra-indicam o seu uso	Sim
Tratamento preventivo de longa duração	Concentrados de C1 INH	Apenas as formas endovenosas (pdC1 INH)	Aprovada a administração em qualquer doente	Sim
	Androgénios atenuados	Oral	- Muitos efeitos secundários a longo prazo - Contra-indicados na criança - Contra-indicados na mulher grávida ou a amamentar	Sim
	Antifibrinolíticos	Oral	Muitos efeitos secundários a longo prazo	Sim
	Progestativos	Oral, DIU	Útil na mulher, como método contraceptivo e de prevenção da crise	Sim

Tabela A.1. Resumo dos fármacos disponíveis para tratamento do Angioedema Hereditário. BK: bradicinina; C1 INH: inibidor da esterase C1; DIU: dispositivo intra-uterino; EACA: ácido α -amino-capróico; FFP: plasma fresco congelado; pdC1 INH: C1 INH derivado do plasma; rhC1 INH: C1 INH recombinante humano; TA: ácido tranexâmico.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Celso Pereira, por toda a disponibilidade, amabilidade e ajuda prestada.

Agradeço à minha co-orientadora, Dra. Graça Loureiro, por ter estado sempre disponível para me auxiliar.

Agradeço aos meus pais e irmãos, que são para mim um pilar fulcral na concretização de qualquer projecto.

Referências

1. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012;109(6):395–402.
2. Martinho A, Mendes J, Simões O, Nunes R, Gomes J, Castro ED, et al. Mutations analysis of C1 inhibitor coding sequence gene among Portuguese patients with hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 2013;53:431–4.
3. Cicardi M, Johnston DT. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: A review for the hematologist. *Acta Haematol.* 2012;127(4):208–20.
4. Zuraw B. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027–36.
5. Craig T, Pursun EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *WAO J.* 2012;5:182–99.
6. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–25.
7. Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Hereditary angioedema. *Med Clin.* 2015;145(8):356–65.
8. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267–74.
9. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2014;112(5):413–8.
10. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case Reports Immunol.* 2015;2015:1–8.
11. Fuse T, Nakada T, Taniguchi M, Mizushima Y, Matsuoka T. Cardiac arrest due to airway

obstruction in hereditary angioedema. *Am J Emerg Med.* 2015;33(12):1840.e1-1840.e2.

12. Bork K. A Decade of Change: Recent Developments in Pharmacotherapy of Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):183–92.
13. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Guilarte M, et al. Consensus Statement on the Diagnosis , Management , and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, follow-up and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422–41.
14. Katelaris CH. Acute Management of Hereditary Angioedema Attacks. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:541–56.
15. Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of Select Practice Parameters, Evidence-Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:193–206.
16. Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faßhauer M, Kühne T, Kurnik K, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents-a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1339–48.
17. Kuhlen JL, Banerji A. Hereditary angioedema: Special consideration in children, women of childbearing age, and the elderly. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(6):425–32.
18. Zuraw BL, Christiansen SC. How we manage persons with hereditary angioedema. *Br J Haematol.* 2016;173(6):831–43.
19. Santos A, Sá P, Romão R, D’Arrábida C, Coelho A, Diniz JA, et al. The Rare Disease Person’s Card Implementation Strategy in Portugal. *Procedia Comput Sci.* 2015;64:1149–56.
20. Chen M, Riedl MA. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):585–95.

21. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159–63.
22. Magerl M, Garmeniz AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:571–84.
23. Bafunno V, Firinu D, D’Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
24. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:145–145.
25. Nagy N, Greaves MW, Tanaka A, McGrath JA, Grattan CE. Recurrent European missense mutation in the F12 gene in a British family with type III hereditary angioedema. *J Dermatol Sci*. 2009;56:62–4.
26. Baram M, Kommuri A, Sellers SA, Cohn JR. ACE Inhibitor-Induced Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):442–5.
27. Stone C, Brown NJ. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor and Other Drug-associated Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):483–95.
28. Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T, Tillotson G. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(5):390–4.
29. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Results from the burden of illness study in Europe. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):47–53.

30. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):1–7.
31. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533–51.
32. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):801–8.
33. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66:1604–11.
34. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):963–71.
35. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739–52.
36. Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, et al. Nanofiltred C1 Inhibitor Concentrate for treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–22.
37. Hofstra JJ, Budde IK, van Twuyver E, Choi G, Levi M, Leebeek FWG, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor®): Multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clin Immunol*. 2012;142(3):280–90.
38. Riedl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. *Clin Drug Investig*. 2015;35:407–17.

39. Zuraw B, Cicardi M, Levy R NJ. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):821–827.e14.
40. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2014;112(2):163–169.e1.
41. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, et al. Efficacy and safety of recombinant human c1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(6):929–35.
42. Riedl MA, Levy RJ, Suez D, Lockey RF, Baker JW, Relan A, et al. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: A North American open-label study. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013;110(4):295–9.
43. Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, Reshef A, Porebski G, Stobiecki M, et al. Recombinant Human-C1 Inhibitor Is Effective and Safe for Repeat Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):417–23.
44. Farkas H, Csuka D, Veszeli N, Zotter Z, Szabó E, Varga L. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:255–9.
45. Sabharwal G, Craig T. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(3):319–27.
46. Varga L, Farkas H. Treatment of type I and II hereditary angioedema with Rhucin, a recombinant human C1 inhibitor. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4(6):653–61.

47. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(6):779–88.
48. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–41.
49. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2011;107(6):529–37.
50. Lehmann A. Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(8):1187–99.
51. Cicardi M, Levy RJ, Mcneil DL, Li HH, Ph D, Sheffer AL, et al. Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):523–31.
52. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2010;104(6):523–9.
53. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72:320–4.
54. Marcos C, López Lera A, Varela S, Liñares T, Alvarez-Eire MG, López-Trascasa M. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012;109:195–200.
55. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, Alcaraz C, Bobadilla-

- González P, Fernández-Vieira L, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;117(5):520–6.
56. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129–34.
57. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012;168:303–7.
58. Cronin JA, Maples KM. Treatment of an acute attack of type III hereditary angioedema with ecallantide. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012;108(1):61–2.
59. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):557–70.
60. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenfährer Z, Temesszentandrás G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67:1586–93.
61. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: A retrospective study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(1):58–64.
62. Grant JA, White M V., Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, et al. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(4):348–53.
63. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: A systematic review. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;114:281–288.e287.
64. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in

- hereditary angioedema. *Am J Med.* 2012;125(9):938.e1-938.e7.
65. Frank M, Sergent J, Kane M AD. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioedema: a double-blind study. *N Engl J Med.* 1972;286(15):808–12.
 66. Sheffer A, Austen K RF. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287:452–4.
 67. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: Clinical and biological features in a French cohort. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(10):1331–6.
 68. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20160575–e20160575.
 69. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:484.e1-484.e4.
 70. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308–20.
 71. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: A review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839–48.
 72. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology.* 2012;203–7.
 73. Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, Herkimer C, Lee JS, Yu S, et al. Fetal Programming: Prenatal Testosterone Excess Leads to Fetal Growth Retardation and Postnatal Catch-Up Growth in Sheep. *Endocrinology.* 2004;145(2):790–8.

74. Bork K. Current drugs in early development for hereditary angioedema: potential for effective treatment. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(7):887–91.
75. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
76. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717–28.
77. Bhattacharjee G, Revenko AS, Crosby JR, May C, Gao D, Zhao C, et al. Inhibition of Vascular Permeability by Antisense-Mediated Inhibition of Plasma Kallikrein and Coagulation Factor 12. *Nucleic Acid Ther*. 2013;23(3):175–87.