

Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário

Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 377 - 393

Susana Cadinha¹, Maria da Graça Castel-Branco², Daniela Malheiro¹, Inês Lopes³

¹ Interna Complementar do Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João, Porto

² Directora do Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto

³ Assistente Hospitalar Graduada da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto

RESUMO

O angioedema hereditário é uma doença rara, mas potencialmente fatal, para a qual, até recentemente, não existia consenso quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica. As autoras, após uma breve revisão do tema, propõem um protocolo de diagnóstico e orientação terapêutica, com o objectivo de facilitar a abordagem desta patologia e uniformizar o tratamento nos vários centros.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, deficiência de CI-inibidor, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare and potentially life-threatening condition, for which, until recently, there was no consensus concerning diagnosis and therapy. The authors, after a brief review of the subject, propose an algorithm for the diagnosis and therapy, in order to simplify the management and unify therapeutic approach of this disorder.

Key-words: Hereditary angioedema, C1-inhibitor deficiency, diagnosis, therapy.

INTRODUÇÃO

O angioedema, inicialmente descrito por Quincke e denominado edema angioneurótico, caracteriza-se por edema doloroso e não pruriginoso da pele¹. Em 1888, Osler descreveu o primeiro caso de angioedema de transmissão hereditária², porém a alteração bioquímica subjacente, a deficiência de inibidor C1-esterase (C1-inib) em indivíduos afectados, só foi descoberta em 1963 por Donaldson e Evans³. Desde então, o conhecimento das manifestações clínicas, mecanismo fisiopatológico e base genética das diversas formas de angioedema, evoluiu consideravelmente⁴.

O angioedema recorrente não alérgico pode ser classificado em 5 tipos: angioedema hereditário (AEH; tipos I, II e III), angioedema adquirido (AEA; tipos I e II), angioedema recorrente por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II, urticária relacionada com angioedema e angioedema idiopático^{4,5}. Desta revisão são excluídas outras causas de angioedema, nomeadamente alérgico, traumatismo, estímulos físicos e infecções.

O AEH é uma doença hereditária de transmissão autossómica dominante de penetrância incompleta⁶, com uma prevalência estimada de 1:150 000 a 1:10 000 na população em geral⁴.

FISIOPATOLOGIA

O gene que codifica a produção de C1-inib encontra-se na sub-região 11q12-q13.1 do cromossoma 11 e, actualmente, estão descritas mais de 100 mutações responsáveis por uma expressão reduzida da proteína funcional⁷. Mutações de novo ocorrem em pelo menos 25 % dos doentes sem história familiar de angioedema⁸.

O C1-inib é uma α_2 -globulina plasmática da família de inibidores de proteases serínicas, maioritariamente produzida pelo hepatócito^{9,10}. 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 activação do complemento¹⁰. A sua actividade reguladora manifesta-se ainda sobre as vias da lectina (manases) e alterna de activação do complemento, sistema intrínseco da coagulação e sistema fibrinolítico¹⁰ (Figura 1). A deficiência quantitativa ou qualitativa de C1-inib desencadeia uma activação espontânea, descontrolada e inadequada, do sistema de síntese das cininas, com aumento da produção de bradicinina devido à não regulação da activação da calicreína plasmática e do factor XIIa, e do sistema do complemento, com diminuição dos níveis de C4 e C2. A bradicinina e os péptidos derivados do C2, com actividade *cinina-like*, parecem ser os principais mediadores responsáveis pelo extravasamento de plasma nas camadas cutânea

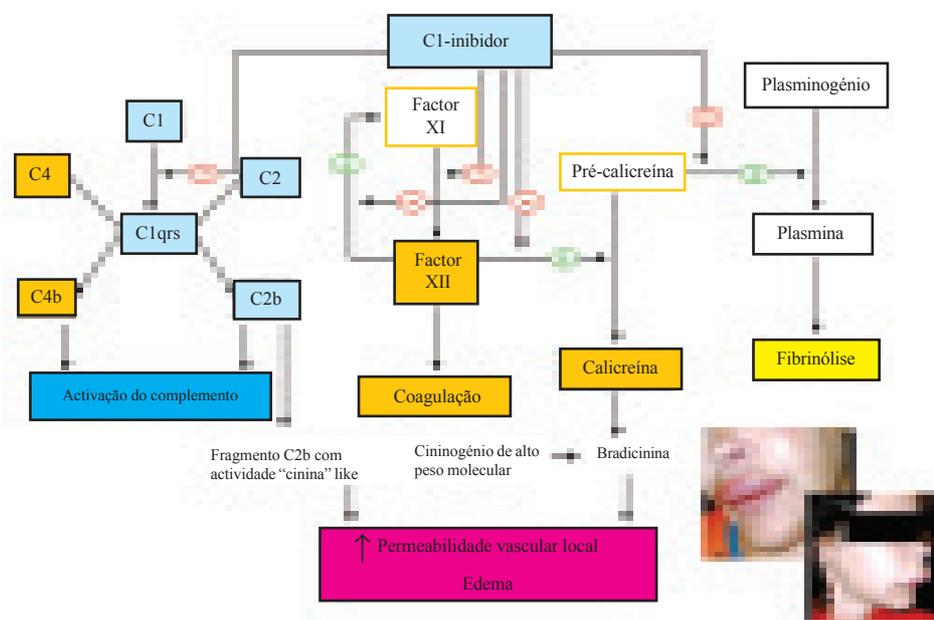


Figura 1. Fisiopatologia do déficit de C1-inibidor (adaptado de Burmester GR, Pezzutto A. Color Atlas of Immunology. Stuttgart - New York: Thieme; 2003:107).

profunda e mucosa, com conseqüente aparecimento de edema localizado durante as crises^{9,10,11}.

CLASSIFICAÇÃO

A deficiência de C1-inib pode ser congénita (AEH) ou adquirida (AEA). Actualmente estão descritas 3 variantes de AEH^{7,10}. AEH de tipo I, caracterizado por uma deficiência quantitativa de C1-inib (85 % dos casos; transmissão autossómica dominante); AEH de tipo II, caracterizado por uma deficiência qualitativa de C1-inib (15 % dos casos; transmissão autossómica dominante); AEH de tipo III, estrogénio-associado (transmissão ligada ao X)¹², ou estrogénio-dependente (transmissão autossómica dominante)^{13,14}, caracterizado por níveis normais e função inalterada de C1-inib. O AEA pode manifestar-se de duas formas: uma associada a doenças linfoproliferativas (AEA de tipo I) e outra caracterizada pela presença de autoanticorpos dirigidos contra o C1-inib (AEA de tipo II)⁹.

Apesar de se tratar de uma doença rara, o AEA encontra-se associado a diversos cenários clínicos, como linfomas de células B, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, crioglobulinemias, doenças neoplásicas, lúpus eritematoso sistémico e infecções víricas, bacterianas e parasitárias^{9,15}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O AEH, de aparecimento na primeira ou segunda décadas de vida, caracteriza-se por episódios recorrentes de edema exuberante, doloroso e localizado do tecido subcutâneo, mucosa gastrointestinal e da laringe^{4,7,10,16}. Este tipo de angioedema não se acompanha de urticária, embora, em alguns doentes possa ocorrer um rash eritematoso¹⁷. As manifestações clínicas mais frequentes são o edema cutâneo (face, extremidades e genitais), dor abdominal (70-80 % dos doentes)¹⁷ com ou sem náuseas, vómitos e ascite e obstrução das vias aéreas superiores^{4,16}. Formas menos

Quadro I. Características clínicas do AEH

Angioedema recorrente sem urticária, que habitualmente afecta as extremidades, face, vias aéreas e aparelho digestivo (náuseas e dor abdominal);
Idade de início variável, de crianças a adultos, com agravamento frequente na puberdade;
Crises podem ser precedidas de *rash* não pruriginoso;
Crises prolongadas, com gradual aumento de intensidade nas primeiras 24 horas e lento desaparecimento nas 48-72 horas seguintes (1-5 dias);
Periodicidade característica com desaparecimento de sintomas por várias semanas. Angioedema diário não é característico;
Agravamento de sintomas com administração de anti-concepcionais orais e terapêutica hormonal de substituição;
Factores desencadeantes comuns: traumatismo e stress;
Ausência de resposta ao tratamento com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteróides;
História familiar positiva (25 % dos doentes com mutações de novo)^{4,8}.

(Adaptado de Zuraw BL)⁷

frequentes de apresentação são: tosse e dor pleurítica transitória com derrame pleural, convulsões transitórias e hemiparésia por edema cerebral localizado, sintomas urinários que mimetizam quadros infecciosos, e edema pulmonar, embora este último seja controverso, devido à grande eficácia da árvore vascular pulmonar na inactivação da bradicinina^{17,18}. As crises são habitualmente auto-limitadas, com 1 a 5 dias de duração e um período intercrítico variável⁵. O edema da laringe, com obstrução das vias aéreas e asfixia, é a causa de morte mais comum nos casos fatais por angioedema¹⁶. A taxa de mortalidade em indivíduos com AEH não diagnosticado varia entre os 30 e os 50 %¹⁶, e cerca de 12,5 % dos doentes com AEH diagnosticado morrem devido a edema da laringe¹⁹. Doentes com cirurgia estomatológica prévia²⁰, idade compreendida entre os 11-45 anos e história de um ou mais episódios de edema da laringe, com edema facial prévio, parecem ter um risco acrescido de morte por edema da laringe¹⁶. Apesar de, nestes doentes, a maioria das crises ser espontânea e inesperada, pode ser precipitada ou agravada por trau-

matismo^{16,17,20,21}, infecções^{17,20,21}, fármacos (anticoncepcionais orais - ACO; terapêutica hormonal de substituição - THS; IECA)^{5,17,21,22,23}, ansiedade ou stress^{17,20,21}, período menstrual e gravidez^{17,21}. No Quadro I encontram-se resumidas as características clínicas do AEH.

O AEA, com uma tradução clínica semelhante ao AEH, diferencia-se pela ausência de história familiar e aparecimento habitual na quarta década de vida^{9,15,17}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de AEH é laboratorial, pelo que o estudo imunológico está indicado em qualquer idade (o estudo realizado durante o primeiro ano de vida pode não ser fiável, pelo que deve ser repetido 1 ano depois) sempre que as manifestações clínicas são sugestivas ou existe história familiar positiva. O diagnóstico genético não é necessário para confirmar AEH, embora possa ser defensável em lactentes (< 1 ano de idade) ou quando se pretende avaliar mutações de novo²¹.

No estudo imunológico inicial devem ser determinados o C1-inib e o C4. Os níveis de C4 estão habitualmente diminuídos, embora, raramente, possam ser normais no período intercrítico ou mesmo durante a crise^{4,7,21,24}. Se o C1-inib e o C4 forem normais e a história clínica muito sugestiva, é mandatório avaliar a função do C1-inib para excluir o AEH II^{4,7,21}. Um estudo imunológico normal não exclui AEH III (estrogénio-associado ou dependente)²¹. Os níveis de actividade hemolítica total (CH50 ou CHI00) e C3 são habitualmente normais ou discretamente diminuídos^{7,17}. Em caso de suspeita de AEA, deve determinar-se ainda o C1q^{4,7,22}. No Quadro 2 resumem-se as principais características que permitem diferenciar as diferentes variantes de AEH e AEA²⁶.

O estudo laboratorial deve compreender ainda um hemograma com fórmula leucocitária e velocidade de sedimentação eritrocitária; bioquímica completa com função renal, hepática e electroforese de proteínas (importante na exclusão de gamopatias); serologias víricas

Quadro 2. Características das diferentes variantes de AEH e AEA

Tipo	Início	Etiologia	Transmissão	CI-inib	Função CI-inib	C4	CIq
AEH I	2 ^a década	Deficiência quantitativa CI-inib	AD	5-30% do N	↓	↓	N
AEH II	2 ^a década	Deficiência qualitativa CI-inib	AD	N ou ↑	5-30% do N	↓	N
AEH III	Adulto jovem	Péptido vasoactivo associado com estrogénios	Ligada ao X	N	N	N	N
	Adulto jovem	Gravidez ou estrogénios exógenos	AD	N	N	N	ND
AEA I	4 ^a década	Anticorpos contra Ig na superfície das células B	ND	↓	↓	↓	↓
AEA II	4 ^a década	Auto-anticorpos contra CI-inib	ND	N ou ↓	↓	↓	↓

AD=Autossómica dominante; ND=Não disponível; N=Valor normal (Adaptado de Gupta et al)²³

(vírus da imunodeficiência humana - VIH; hepatites B, C e G); VDRL; doseamento das imunoglobulinas; autoimunidade (anticorpos antinucleares, anticorpos antitiroideus, factor reumatóide, imunocomplexos circulantes); função tiroideia e exame sumário da urina²¹. Os testes cutâneos por picada a aeroalergénios e alimentos devem realizar-se se houver suspeita clínica de angioedema alérgico. A avaliação imagiológica, com radiografia do tórax e ecografia abdómino-pélvica, é fundamental na exclusão de linfomas e patologia neoplásica, frequentemente associados a AEA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de AEH deve incluir não só outros tipos de angioedema recorrente^{4,5,17}, mas também reacções alérgicas ou de hipersensibilidade a fármacos, alimentos e aditivos²⁶, síndrome de Melkersson-Rosenthal²⁰, síndrome da veia cava superior²⁷, mixedema²⁷ e alguns factores, como traumatismo local²⁰, estímulos físicos¹⁸ e processos infecciosos^{26,27}, que, embora sejam considerados precipitantes, podem ser a causa. Os sintomas abdominais de náuseas, vómitos, dor abdominal e diarreia pós- crise

podem mimetizar quadros de ventre agudo, pelo que a ecografia abdominal demonstrou ser um exame complementar útil no reconhecimento destes sintomas numa fase precoce da crise^{17,21}.

TRATAMENTO

O AEH não responde à terapêutica com anti-histamínicos, corticosteróides ou adrenalina. Algumas experiências apontam, no entanto, para a utilização de adrenalina em fases precoces da crise²¹.

O tratamento do AEH deve ser individualizado em 3 tipos que incluem a profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento de crise aguda²².

A profilaxia a longo prazo, com o objectivo de reduzir a gravidade e o número de crises para não mais de 2 por ano^{7,22}, está indicada quando o doente tem 1 ou mais episódios graves por mês, incapacidade mais do que 5 dias por mês²¹ ou 1 episódio potencialmente fatal²⁸, embora alguns autores defendam a profilaxia em doentes com mais do que 1 episódio grave cada 3 meses⁷. Existem duas modalidades de tratamento disponíveis, os androgénios e os anti-fibrinolíticos.

Os androgénios sintéticos 17- α -alquilados, danazol e estanozolol, disponíveis por via oral, são os fármacos mais bem tolerados e mais eficazes na profilaxia a longo prazo, reduzindo o número de crises através do aumento da produção de CI-inib⁷. A oxandrolona também se encontra aprovada, com bons resultados no tratamento de crianças^{7,29}, muito embora os anti-fibrinolíticos sejam os fármacos de escolha neste grupo etário²⁸. A metiltestosterona é considerada uma alternativa válida, apesar de comportar um maior risco de virilização^{7,21}. As contra-indicações mais frequentes incluem gravidez, amamentação, neoplasias e crianças²¹, e os efeitos laterais mais importantes são a hepatotoxicidade, virilização e alterações tromboembólicas^{7,21}. A dose de androgénios utilizada deve ser a mínima capaz de conferir uma profilaxia adequada⁷. Estão descritos dois protocolos diferentes para o tratamento com danazol. Segundo o protocolo de Milão²², a indução deve ser efectuada com doses elevadas (400-600 mg/dia) durante 1 mês, com redução progressiva de 1/3 da dose ou 100 mg cada mês, até atingir os 200 mg diários. Posteriormente, é recomendada uma redução mais lenta de 50 mg cada 2 meses e cada 3 meses quando a dose diária é inferior a 100 mg. A dose mínima sugerida são os 50 mg/dia durante 5 dias da semana, devendo ser aumentada sempre que a frequência das crises é superior a 6 por ano. O protocolo de Budapeste²⁸ é sensivelmente o oposto, isto é, recomenda uma indução com baixas doses (200 mg/dia), seguida de um aumento gradual até controlar as crises (400 mg). A partir dessa altura sugere uma diminuição progressiva até um mínimo de 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados. Sempre que o doente refere sintomas que habitualmente precedem uma crise, desenvolve manifestações clínicas ligeiras ou se encontra exposto a factores precipitantes, como infecções das vias aéreas superiores, a dose de androgénios deve ser duplicada e mantida durante vários dias²¹. O benefício clínico conferido por estes fármacos é, geralmente, alcançado com doses inferiores às necessárias para induzir modificações significativas nos níveis de complemento⁷. Por esta razão, a dose mínima eficaz utilizada deve basear-se nos efeitos clínicos e não

nos parâmetros laboratoriais^{7,17}. No seguimento de doentes em tratamento de longa duração com androgénios está recomendada a realização de hemograma, bioquímica com enzimas hepáticas e perfil lipídico e exame sumário de urina cada 6 meses. A ecografia abdominal (fígado e baço) deve ser realizada anualmente se a dose diária de androgénios não exceder os 200 mg diários, e cada 6 meses em doentes tratados com doses de 300 a 600 mg diários^{7,21,22,28}.

Os anti-fibrinolíticos, ácido ϵ -aminocapróico e o seu análogo ácido tranexâmico, propostos para o tratamento do AEH devido à sua capacidade de inactivação da plasmina, demonstraram ser menos eficazes na prevenção das crises^{7,22}. Estes fármacos estão contra-indicados em doentes com risco de fenómenos tromboembólicos e os seus efeitos laterais mais frequentes são gastrointestinais, trombogénicos e rhabdomiólise^{7,18,22}. O ácido tranexâmico (0,5-3 g/dia), não disponível no nosso mercado, é considerado seguro, bem tolerado e mais eficaz do que o ácido ϵ -aminocapróico (0,5-12 g/dia, repartidos em 3 a 4 doses), em particular nas crianças^{6,28,30}. No seguimento de doentes em tratamento de longa duração com ácido tranexâmico, está recomendada a avaliação da função hepática cada 6 meses e exame do fundo do olho anualmente³¹.

O concentrado de CI-inib, um derivado do plasma humano, está indicado na profilaxia de crises em doentes com formas graves de AEH que não respondem à terapêutica com androgénios ou anti-fibrinolíticos, ou naqueles em que estes fármacos estão contra-indicados. As doses recomendadas são de 500U (<50 kg), 1000U (50-100 kg) ou 1500U (>100 kg) cada 4-5 dias^{19,21,32}.

A profilaxia a curto prazo está indicada em procedimentos estomatológicos, endoscópicos e cirúrgicos programados²². No caso de manipulações *minor*, está recomendada a profilaxia com androgénios (danazol 10 mg/kg/dia, máximo 600 mg/dia; estanozolol 6 mg/dia) e, eventualmente, com ácido tranexâmico, desde 5-10 dias antes e até 2-3 dias depois, dependendo dos vários protocolos existentes e do facto de o doente se encontrar ou não

submetido a profilaxia a longo prazo^{7,21,22,31}. Em manipulações *major*, com necessidade de entubação, estão recomendadas 500-1500U de concentrado de CI-inib, 1 hora antes da intervenção, podendo esta dose ser repetida durante a cirurgia²¹. O plasma fresco congelado (2U ou 5-15 ml/kg) uma ou mais horas antes da intervenção é uma alternativa válida, embora menos segura²⁰.

Nas crises com envolvimento laríngeo ou abdominais graves, o concentrado de CI-inib é o tratamento de eleição^{19,21}, tendo como principais vantagens a possibilidade de ser auto-administrado, um baixo risco de infecções e uma mais rápida reposição dos níveis de CI-inib, devido à sua elevada concentração²². A dose recomendada é de 1000-2000U, surtindo efeito em, habitualmente, 30-60 minutos²², com resolução completa em 24-48 horas¹⁹. Sempre que necessário, esta dose pode ser repetida. Nas crises abdominais graves, este tratamento deve ser complementado por fluidoterapia endovenosa, narcóticos, para controlo da dor, e anti-eméticos⁷. Nas crises orofaríngeas com risco de asfixia, é necessária uma monitorização cuidadosa das vias aéreas, com recurso a entubação ou traqueostomia⁷.

Nas crises menos graves ou quando não há disponibilidade de concentrado de CI-inib, pode ser utilizado plasma fresco congelado, apesar do risco de infecção e de agravamento paradoxal, ou anti-fibrinolíticos, que devem ser mantidos por 12-18 horas²².

Nos doentes com AEA, o tratamento mais eficaz é o da patologia subjacente⁹. O concentrado de CI-inib é também o tratamento de eleição nas crises com envolvimento laríngeo, apesar de alguns apresentarem resistência parcial a este tratamento. Na profilaxia a longo prazo, os anti-fibrinolíticos parecem ser mais eficazes do que os androgénios¹⁷.

Fármacos que desencadeiam ou agravam as crises, como os IECA, ACO ou THS, e activadores do plasmínogénio, devem ser evitados em doentes com história de angioedema^{5,7,21,22}.

Novas terapêuticas, incluindo duas formas de CI-inib recombinante, um inibidor da calicraína (DX88) e um

antagonista do receptor-2 da bradicinina estão em desenvolvimento. Estes novos inibidores proteicos têm como vantagens serem moléculas pequenas, de fácil produção, não imunogénicas, de administração oral, com uma absorção e semi-vida previsíveis^{6,17}.

SEGUIMENTO

Os doentes com AEH ou AEA requerem uma vigilância clínica apertada (6/6 meses) e uma avaliação laboratorial periódica, de acordo com a evolução da doença e ainda com o propósito de excluir efeitos adversos dos fármacos utilizados no seu tratamento.

Devido à utilização de derivados do plasma para o tratamento de crises, estes doentes devem realizar serologias víricas (VIH, HTLV 1 e 2, hepatite B e C) antes de iniciar tratamento e periodicamente²¹. Nos doentes tratados cronicamente com derivados do plasma, é recomendada também a vacinação contra a hepatite B e A^{21,31}.

Os doentes com AEH, devido à redução dos níveis de C4 e C2, têm maior probabilidade de desenvolver fenómenos auto-imunes, nomeadamente LES (2%), pelo que é também imprescindível um regular estudo da auto-imunidade^{10,33}.

OBJECTIVO

Esta breve revisão de um tema complexo e extenso teve como objectivo o desenvolvimento de um protocolo de actuação que facilite o estudo destes doentes.

A primeira parte do protocolo contém elementos para uma descrição clínica pormenorizada dos episódios, medicação instituída, antecedentes pessoais e familiares, permitindo a investigação desta e de outras formas de angioedema recorrente. A segunda parte pretende ser uma ferramenta útil no diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com AEH.

Para evitar erros e atrasos no tratamento adequado,

**PROTOCOLO DE ESTUDO DE DOENTES COM
ANGIOEDEMA RECORRENTE**

Médico Assistente

Nome _____ Serviço _____
Data ___/___/___ Data 1ª consulta ___/___/___

1. HISTÓRIA CLÍNICA

1.1 Identificação do doente

Nome _____
Data de nascimento ___/___/___ Idade _____ Sexo M F
Peso _____ Altura _____
Profissão _____
Morada _____
Telefone _____ / _____

1.2 Motivo de consulta

Início dos sintomas ___/___/___

1.3 Caracterização do último episódio

<p>1.3.1 Manifestações clínicas</p> <p>Pele e mucosas <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Face <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pálpebras <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lábios <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Língua <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pescoço <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Membros <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Genitais</p> <p>Mucosa gastro-intestinal <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Outras</p> <p>Mucosa vias respiratórias superiores <input type="checkbox"/> Dificuldade respiratória <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Estridor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Asfíxia</p>		
<p>1.3.2 Duração</p> <p>1 dia <input type="checkbox"/> 1-3 dias <input type="checkbox"/> ≥ 3 dias <input type="checkbox"/></p>	<p>1.3.3 Resolução</p> <p>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Espontânea <input type="checkbox"/> Medicação <input type="checkbox"/> Anti-histamínicos <input type="checkbox"/> Corticosteróides <input type="checkbox"/> Adrenalina <input type="checkbox"/> Androgénios <input type="checkbox"/> Anti-fibrinolíticos <input type="checkbox"/> Concentrado de C1-inibidor <input type="checkbox"/> Plasma fresco congelado <input type="checkbox"/> Recurso ao SU <input type="checkbox"/> Internamento <input type="checkbox"/></p>	<p>1.3.4 Outros sintomas cutâneos associados</p> <p>Urticária <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Prurigo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> SEDA <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Outros _____</p>

1.3.5 Factores precipitantes/agravantes				
Alimentos	<input type="checkbox"/>		Traumatismo	<input type="checkbox"/>
Fármacos			Infecção	<input type="checkbox"/>
ACO/THS	<input type="checkbox"/>		Virica	<input type="checkbox"/>
IECA	<input type="checkbox"/>		Bacteriana	<input type="checkbox"/>
AINEs	<input type="checkbox"/>		Parasitária	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	Quais? _____	Desconhecida	<input type="checkbox"/>
Himenópteros	<input type="checkbox"/>		Ansiedade/stress	<input type="checkbox"/>
Factores físicos	<input type="checkbox"/>		Ciclo menstrual	<input type="checkbox"/>
Frio	<input type="checkbox"/>		Outros	<input type="checkbox"/>
Calor	<input type="checkbox"/>		Quais? _____	
Pressão	<input type="checkbox"/>			
Vibração	<input type="checkbox"/>			
Água	<input type="checkbox"/>			

1. 4 Outros episódios	
Nº. de episódios	_____
Semelhantes	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Periodicidade	_____

1.5 Caracterização do episódio de maior gravidade

1.5.1 Manifestações clínicas		1.5.2 Duração	1.5.3 Resolução
Pele e mucosas	<input type="checkbox"/> Edema	1 dia <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Face	1-3 dias <input type="checkbox"/>	Espontânea <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Pálpebras	≥ 3 dias <input type="checkbox"/>	Medicação
	<input type="checkbox"/> Lábios		Anti-histamínicos <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Língua		Corticosteróides <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Pescoço		Adrenalina <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Membros		Androgénios <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Genitais		Anti-fibrinolíticos <input type="checkbox"/>
Mucosa gastro-intestinal	<input type="checkbox"/> Dor abdominal		Concentrado de C1-inib <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Outras		PFC <input type="checkbox"/>
Mucosa vias respiratórias superiores	<input type="checkbox"/> Dificuldade respiratória		Recurso ao SU <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Estridor		Internamento <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Asfixia		

1.6 Antecedentes patológicos

Asma <input type="checkbox"/>	Rinite <input type="checkbox"/>	Conjuntivite <input type="checkbox"/>
SEDA (síndrome eczema/dermatite atópica) <input type="checkbox"/>	Dermatite de contacto <input type="checkbox"/>	Anafilaxia <input type="checkbox"/>
Urticária <input type="checkbox"/>	Angioedema <input type="checkbox"/>	Alergia a veneno de himenópteros <input type="checkbox"/>
Alergia a fármacos <input type="checkbox"/>	Alergia a alimentos <input type="checkbox"/>	Patologia osteo-articular <input type="checkbox"/>
HTA <input type="checkbox"/>	Patologia cardíaca <input type="checkbox"/>	
Outros <input type="checkbox"/> _____		

1.7 História ginecológica/obstétrica

Menarca ____ (anos)
Interlúnios Regulares Irregulares
Cataménios ____ (dias)
Anticoncepcionais orais Sim Não
____ Gestas/ ____ Para/ ____ Abortamentos
Partos Nº ____ Eutócicos Distócico (Forceps Ventosa Cesariana
Menopausa ____ (anos)
Terapêutica hormonal de substituição Sim Não

1.8 Hábitos etílicos

Sim Não

1.9 Hábitos tabágicos

Sim Não

1.10 Medicação em curso

ACO THS IECA AINEs
Outros _____

1.11 Antecedentes familiares

Atopia Sim Não
Angioedema Sim Não

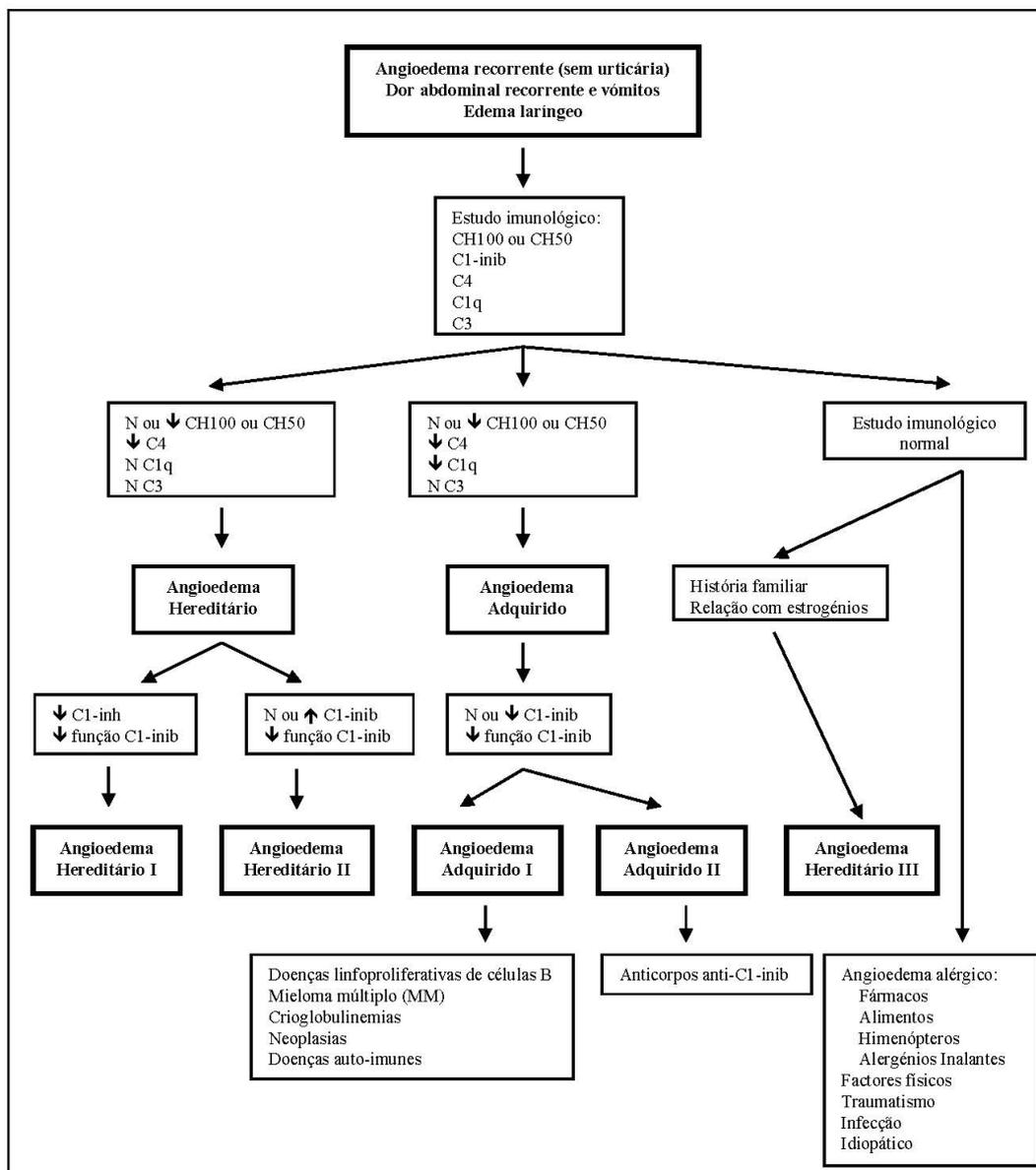
1.12 Árvore genealógica

[Empty box for genealogical tree]

Hipótese(s) de Diagnóstico(s)

2. DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO DE DOENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

2.1 Algoritmo de diagnóstico



Notas:

Em situações muito raras, os níveis de C4 podem ser normais no período inter-crítico ou mesmo durante as crises.

Os níveis de C3 são habitualmente normais; quando diminuídos sugerem patologia auto-imune subjacente.

2.2 Critérios de diagnóstico de angioedema por deficiência de C1-inibidor

Critérios clínicos

Major

- (1) Angioedema subcutâneo não inflamatório, auto-limitado, sem rash urticariforme *major*, frequentemente recorrente e com duração superior a 12 horas
- (2) Dor abdominal sem etiologia orgânica subjacente, com remissão espontânea, frequentemente recorrente e com duração superior a 6 horas
- (3) Edema laríngeo recorrente

Minor

- (4) História familiar de angioedema recorrente e/ou dor abdominal e/ou edema laríngeo

Critérios laboratoriais

- (1) Níveis de C1-inib < 50% do normal em duas determinações separadas, com o doente em condições basais e > 1 ano de idade
- (2) Função de C1-inib < 50% do normal em duas determinações separadas, com o doente em condições basais e > 1 ano de idade
- (3) Mutação do gene do C1-inib que altera a síntese da proteína e/ou função

O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de 1 critério clínico *major* (1-3) e 1 critério laboratorial

(traduzido de Agostoni et al)¹⁷

2.3 Critérios para avaliação da gravidade da doença *

Gravidade das crises	Pontuação
Crises ligeiras (desconforto, sem interferência com as actividades diárias)	0.5 por cada 24 horas
Crises moderadas (desconforto suficiente para limitar as actividades diárias)	1 por cada 24 horas
Crises graves (incapacidade para trabalhar ou realizar actividades diárias)	2 por cada 24 horas
Necessidade de tratamento	
Tratamento de emergência: conservador, de reposição (C1-inib ou PFC)	5 cada
Tratamento de emergência: invasivo (intubação, traqueostomia)	25 cada
Profilaxia a longo prazo > 6 meses	25
Profilaxia a longo prazo 3-6 meses	12.5

Pontuação	Classe	Grau
> 30	1	Grave
21-30	2	Moderado
11-20	3	Ligeiro
1-10	4	Mínimo
0	5	Assintomático

*Estes parâmetros são determinados no período de 1 ano. A soma das pontuações define a gravidade da doença referente a esse ano. (traduzido de Agostoni et al)¹⁷

2.4 Tratamento

CRISES AGUDAS	Concentrado de C1-inibidor Dose: 1000 - 2000U (25U/kg) Indicações: Crises com envolvimento laringeo; crises abdominais graves.
	Plasma fresco congelado Dose: 2U (5 - 15ml/kg)
	Ácido ε-aminocapróico Dose: 100mg/kg (EV) na 1ª hora, seguido de 33mg/kg (máx. 18g/m ² /dia)
	Ácido tranexâmico Dose: 1g (PO, 3/3 horas ou 4/4 horas) ou 500mg (IM ou IV, 6/6 horas)
PROFILAXIA A CURTO PRAZO (Procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos)	Danazol Dose: 600mg/dia (nos 6-7 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento) Indicações: Procedimentos programados.
	Estanozolol Dose: 6mg/dia (nos 6-7 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento) Indicações: Procedimentos programados.
	Concentrado de C1-inibidor Dose: 500 - 1000U (25U/kg; 1-2 horas antes do procedimento) Indicações: Procedimentos não programados ou contra-indicações para a utilização de danazol.
	Plasma fresco congelado Dose: 2U ou 5 - 15ml/kg (1 ou mais horas antes do procedimento)
PROFILAXIA A LONGO PRAZO (≥ 1 episódio/mês ou 1 episódio com perigo de vida)	Danazol Dose: 200 - 600mg/dia; reduzir a dose mínima eficaz (50-200mg/dia) em 2 - 3 meses
	Estanozolol Dose: até 5 - 10mg/dia
	Ácido ε-aminocapróico Dose: 0,5 - 12g/dia (máx. 18g/dia)
	Ácido tranexâmico Dose: 0,5 - 2g/dia
	Concentrado de C1-inibidor Dose: 500U (cada 4 ou 5 dias) Indicações: Crises mais graves.

2.5 Informações sobre os fármacos

Fármacos	Dose diária		Indicações	Contra-indicações	Efeitos laterais
	Pediátrica	Adulto			
Danazol (Danazol®)	100 - 200mg	200 - 600mg	Profilaxia a curto e longo prazo	Hipersensibilidade ao danazol; Convulsões; Doença hepática, renal ou cardíaca; Neoplasias da mama e próstata; Criança; Gravidez; Amamentação; Porfíria	Hepatotoxicidade (necrose, colestase, neoplasias); Convulsões; Efeitos tromboembólicos; Efeitos androgénicos: obesidade, acne, hirsutismo, amenorria, queda de cabelo, alterações da voz, ↓ libido
Estanozolol	< 6 anos: 1mg 6-12 anos: 2mg > 12 anos = adultos	4 - 6mg			
Ácido ε-aminocapróico (Epsicapron®)	< 11 anos: 0,5 - 6g > 11 anos = adultos	0,5 - 12g	Profilaxia a longo prazo e crises agudas	Risco de fenómenos tromboembólicos	Rabdomiólise; Hipotensão postural; Náuseas; Diarreia; Dor abdominal; Dismenorreia; Prurido; Trombose
Ácido tranexâmico (Anchafibrin®, disponível em Espanha)	50mg/kg	0,5 - 3g			
Concentrado de C1-inibidor (Berinert®)	25U/kg	500 - 1000U	Crises agudas com envolvimento laringeo e abdominais graves; Profilaxia a curto e longo prazo (crises + graves)	-	Infecção, aloimunização (riscos hipotéticos)
Plasma fresco congelado	5 - 15ml/kg	2U	Crises agudas	-	Infecção, aloimunização; Agravamento paradoxal

2.6 Seguimento

Testes cutâneos prick				
Inalantes comuns				
Alimentares				
Outros				
Hemograma				
Hemoglobina				
Eritrócitos				
Hematócrito				
VGM				
CHGM				
Leucócitos				
Neutrófilos				
Linfócitos				
Eosinófilos				
Plaquetas				
Velocidade sedimentação				
Bioquímica				
Glicose				
Sódio/Potássio				
Cloro				
Urcia /Creatinina				
DHIL				
TGO/TGP				
γ-GT/FA				
Proteínas totais/Albumina				
TSH/T3/T4				
Marcadores de infeção				
Herpes simplex				
CMV				
EBV				
Hepatite B				
Hepatite C				
VIII1/VIII2				
VDRL				
Imunoglobulinas				
IgG				
IgA				
IgM				
IgE				
Complemento				
CH100/CH50				
C1-inibidor				
Função C1-inibidor				
C4				
C1q				
C3				
Auto-imunidade				
Anticorpos anti-nucleares				
Anticorpos anti-tiroideus - anti-tiroglobulina - anti-microsómicos				
Factor reumatóide				
Imunocomplexos circulantes				
Sedimento urinário				
Rx torácico				
Eco abdomino-pélvica				

Nos doentes em tratamento de longa duração com androgénios recomenda-se a realização de **hemograma, enzimas hepáticas, perfil lipídico e exame sumário de urina** cada 6 meses. A **ecografia abdominal** deve ser realizada **anualmente** (se dose de androgénios ≤ 200mg/d) ou **cada 6 meses** (se 300-600mg/d).

Nos doentes em tratamento de longa duração com ácido tranexâmico recomenda-se a avaliação da **função hepática** cada 6 meses e a realização de **exame de fundo do olho** **anualmente**.

CARTÃO IDENTIFICATIVO

Serviço _____ Telf: _____
Hospital _____
Médico Assistente _____
NOME _____

DIAGNÓSTICO _____

Profilaxia a longo prazo _____

Profilaxia a curto prazo (antes de procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos)

Tratamento de crise

Abreviaturas utilizadas
AEH: angioedema hereditário
AEA: angioedema adquirido
SEDA: síndrome eczema/dermatite atópica
HTA: hipertensão arterial
ACO: anti-concepcionais orais
THS: terapêutica hormonal de substituição
IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina
AINES: anti-inflamatórios não esteróides
PFC: plasma fresco congelado
CMV: vírus citomegálico
EBV: vírus Epstein-Barr
VIH: vírus da imunodeficiência humana

termina-se com a apresentação de um cartão, que deve acompanhar o doente, onde se deve encontrar explícito o diagnóstico, tratamento em curso e tratamento sugerido para profilaxia a curto prazo e crise aguda.

COMENTÁRIOS

O AEH é uma doença rara, potencialmente fatal e frequentemente não diagnosticada.

O desenvolvimento deste protocolo teve por objectivo, não só alertar para a doença, mas também facilitar o diagnóstico e uniformizar o tratamento nos vários centros. A variedade de abordagens possíveis e igualmente válidas torna este protocolo apenas uma proposta, passível de críticas e justificados ajustes.

BIBLIOGRAFIA

1. Quincke H. On acute localised oedema of the skin. *Monatshfte Prakt Dermatol* 1882;1:129 em Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-5.
2. Osler W. Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7 em Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-5.
3. 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 em Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
4. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
5. 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;114:294-8.
6. Ritchie BC. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:259-67.
7. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:239-45.
8. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
9. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000;32:144-150.
10. Davis III AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:195-203.
11. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195-209.
12. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
13. Binkley KE, Davis III AE. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
14. Binkley KE, Davis III AE. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:215-9.
15. Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-5.
16. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:235-8.
17. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.
18. Silva AT, Trindade MF. Angioedema hereditário. Atitude clínico-terapêutica. *Rev Port Imunoalergol* 2004;12:271-81.
19. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:247-54.
20. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *JADA* 2003;134:1088-94.
21. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
22. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:221-7.
23. Berkun Y, Shalit M. Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during treatment with ACE inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:138-9.
24. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* 2004;57:213-4.
25. Gupta S, Yu F, Klaustermeier WB. New variant of hereditary angioedema in three brothers with normal C1 esterase inhibitor level and function. *Allergy* 2004;59:557.
26. Pereira C. Angioedema. Aspectos clínicos. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11(3):234-9.
27. Van Dellen RG, Maddox DE, Dutta EJ. Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:10-15.
28. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*

- 2002;13:153-61.
29. Church JA. Oxandrolone treatment childhood of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:377-8.
 30. Martins P, Gaspar A, Pires G, Godinho N, Morais de Almeida M, Rosado Pinto J. Angioedema hereditário em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11:410-20.
 31. Gompels M, Lock R, Abinun M et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
 32. Spínola A. Angioedema. Perfusão de C1 inibidor: indicações e conduta. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11(3):240-4.
 33. Koide M, Tokura Y, Takigawa M, Hayakawa M, Furukawa F. Lupus erythematosus associated with C1 inhibitor deficiency. *J Dermatol* 2002;29(8):503-7.