

Angioedema hereditário

Angioedema é um termo utilizado para definir uma situação de edema subcutâneo ou submucoso de instalação súbita e carácter transitório, envolvendo áreas bem delimitadas, com sensação dolorosa ou de queimadura. O edema (ou inchaço) atinge, preferencialmente face, lábios, língua, laringe, extremidades e áreas genitais. O compromisso de áreas vitais, como as vias aéreas, pode traduzir-se numa situação de extrema gravidade.

O angioedema hereditário é uma doença que representa cerca de 2% de todos os casos de angioedema recorrente, estimando-se uma prevalência que varia da ordem de 1:10.000 a 1:150.000. O angioedema hereditário é uma doença rara, de transmissão autossómica dominante, em que há uma **deficiência de C1-inibidor**, associada a um defeito ao nível do gene que codifica o C1-inibidor. Na maioria dos casos há outros familiares afetados, mas cerca de 25 a 30% dos casos surgem como mutações *de novo*.

Mecanismos e classificação:

O angioedema hereditário é um **angioedema induzido pela bradicinina** (com diminuição de componentes do complemento) que causa aumento súbito (e transitório) da permeabilidade vascular, com aparecimento de crises agudas repetidas de edema, caracteristicamente sem urticária associada. Existem classicamente 2 tipos específicos de deficiência de C1-inibidor: Tipo 1 ou déficit quantitativo (C1-inibidor existe em pouca quantidade), que é a forma mais frequente, e tipo 2 ou deficiência qualitativa ou funcional (C1-inibidor existe mas não funciona). Existe uma terceira forma, mais rara, o angioedema hereditário com C1-inibidor normal, sendo neste caso mandatória a presença de história familiar para o diagnóstico. Neste caso há predomínio no sexo feminino e aparece mais tarde na vida, habitualmente em idade adulta, sendo associado ao uso de estrogénios, quer contraceptivos, quer terapêutica hormonal na menopausa, ou com a gravidez.

O angioedema hereditário é um angioedema causado pela bradicinina, cujos principais diagnósticos diferenciais são:

Angioedema causado pela histamina	Angioedema idiopático	Outro angioedema causado pela bradicinina
Alergia alimentar/ fármacos. Habitualmente com urticária. Boa resposta aos anti-histamínicos sistémicos.	Resposta apenas parcial aos anti-histamínicos. Outros mediadores envolvidos (serotonina, complemento...).	Terapêutica com IECA. Angioedema adquirido secundário a infeções, neoplasias ou doença autoimune.

Sinais e sintomas:

As manifestações clínicas são, edema de qualquer parte do corpo e/ou edema das mucosas nomeadamente, das vias aéreas superiores (edema da glote) ou tubo digestivo (dor abdominal e vómitos). São crises repetidas de edema, caracteristicamente sem urticária e sem prurido (comichão). Apesar de auto-limitadas, estas crises de edema podem causar limitação social ou incapacidade profissional, por desfiguração importante ou por edema incapacitante das mãos ou pés, podem causar **dor abdominal muito intensa** se houver envolvimento intestinal ou podem mesmo matar por **asfixia se envolverem a laringe**.

Dentro das manifestações clínicas, a mais temida é o edema da glote que se encontra associado a uma elevada taxa de mortalidade por atraso no diagnóstico e tratamento inadequado. Outra complicação grave é o choque hipovolémico, resultante da saída de plasma de dentro dos vasos nos casos de edema muito significativo. Mais raramente, um quadro abdominal de vómitos, dor e/ou rigidez abdominal pode simular uma situação de abdómen agudo, por edema da parede intestinal, podendo mesmo motivar uma cirurgia urgente desnecessária.

As características clínicas principais do angioedema hereditário são:

Crises recorrentes de angioedema cutâneo, intestinal ou laríngeo. Frequência das crises é variável. Duração de cada crise entre 2 e 5 dias. Não há prurido. Não há urticária. Anti-histamínicos, corticóides e adrenalina são ineficazes.	Dor abdominal recorrente, intensa e inexplicada, tipo cólica.	História familiar positiva (em 2/3 dos casos)
---	---	---

Em caso de suspeita de angioedema hereditário, deve ser referenciado a uma consulta de Imunoalergologia. O diagnóstico clínico pode ser confirmado com exames complementares laboratoriais, incluindo o doseamento do C4, o doseamento quantitativo do C1-inibidor e o estudo funcional do C1-inibidor.

As características laboratoriais principais do angioedema hereditário são:

Doseamento sérico de C4 reduzido (por consumo).

Doseamento quantitativo de C1 inibidor reduzido (nas formas por défice quantitativo).

Doseamento da atividade funcional de C1 inibidor reduzido.

Factores desencadeantes:

As crises agudas podem surgir de forma espontânea ou na sequência de stress emocional, traumatismos, infeções, manipulações médico-cirúrgicas (particularmente dentárias, otorrinolaringológicas e ginecológicas) ou induzidas por medicamentos, como anticoncepcionais e inibidores da ECA (enzima de conversão da angiotensina), que são fármacos muito utilizados no tratamento da hipertensão.

Deve evitar os fármacos anticoncepcionais contendo estrogénios (podem ser usados os que contêm apenas progestagénicos), a terapêutica hormonal de substituição com estrogénios na menopausa, e os inibidores da ECA. Deve evitar traumatismos (por ex. evitar desportos de contacto). Deve efectuar o tratamento precoce de infeções e promover a vacinação anti-infecciosa. Deve consultar o seu médico antes de realizar qualquer procedimento médico-cirúrgico, incluindo os procedimentos dentários, para ser avaliada a necessidade de tratamento preventivo para evitar uma crise de angioedema.

Tratamento:

O tratamento do angioedema hereditário divide-se em dois aspectos importantes:

1. Tratamento das crises agudas; 2. Tratamento preventivo das crises (profilaxia a longo prazo e a curto prazo).

1. Tratamento da crise aguda

Existe terapêutica eficaz para as crises que as consegue reverter ao fim de alguns minutos. Os fármacos mais eficazes são o **concentrado de C1-inibidor**

e o **icatibant**, antagonista do receptor 2 da bradicinina. Este último, tem a vantagem de ser uma seringa pré-carregada para administração sub-cutânea na parede abdominal. Ambos com a desvantagem de custo económico significativo e de apenas se encontrarem disponíveis em algumas unidades hospitalares. No entanto, a redução de internamentos, entubações, incapacidades e o aumento da qualidade de vida são fatores importantes a ter em conta nessa análise de custo-benefício e que favorecem a utilização destes fármacos no tratamento das crises de angioedema hereditário.

2. Tratamento preventivo

❖ A **profilaxia a longo prazo** (caso esteja indicada) é feita com androgénios modificados orais, como o estanozolol e o danazol, na dose mínima eficaz para controlo dos sintomas. Esta terapêutica tem vários efeitos secundários e está contra-indicada na criança (particularmente antes da puberdade) e na gravidez. A profilaxia a longo prazo pode também ser efectuada com os inibidores da fibrinólise, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico. Se existirem contra-indicações para o uso destes fármacos, nomeadamente na gravidez, a profilaxia a longo prazo pode ser feita com a administração regular do concentrado de C1-inibidor. O lanadelumab é um fármaco biológico novo que também pode ser utilizado na prevenção das crises.

❖ Na **profilaxia a curto prazo** da crise (antes de extracção dentária, procedimento endoscópico e cirurgia), está indicado o concentrado de C1-inibidor 1 a 6 horas antes. Em substituição, podem ser utilizados, se não forem contra-indicados, os androgénios modificados orais 5 dias antes e 3 dias após o procedimento.

Nestes doentes, para evitar desfechos fatais, é imprescindível o correto diagnóstico e seguimento em consulta de Imunoalergologia, devendo o doente e seus prestadores de cuidados estarem informados e serem portadores de um cartão identificador com diagnóstico e indicação do local onde se encontra disponível o concentrado de C1-inibidor e o icatibant para utilização em caso de crise grave. Os doentes com diagnóstico de angioedema hereditário têm direito ao Cartão da Pessoa com Doença Rara.

O seu Imunoalergologista poderá fornecer-lhe informação mais pormenorizada acerca do angioedema hereditário.

Os dados, opiniões, e conclusões expressos neste material não refletem necessariamente os pontos de vista de Bial, mas apenas os dos Autores. Bial não se responsabiliza pela atualidade da informação, por quaisquer erros, omissões ou imprecisões.