

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS SINAIS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**HEREDITARY ANGIOEDEMA: LITERATURE REVIEW ON CLINICAL SIGNS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT**Eduarda Pereira¹, Liziara Fraporti²

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades – UCEFF / Chapecó, SC, Brasil.

² Docente do Curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades – UCEFF / Chapecó, SC, Brasil.

RESUMO

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara caracterizada por episódios recorrentes de edema subcutâneo e/ou edema de mucosas. Esses ataques podem ser desencadeados por fatores como estresse, trauma, infecções ou uso de certos medicamentos. **Objetivos:** Aprofundar os conhecimentos clínicos, diagnóstico e terapêuticos sobre o angioedema hereditário através de uma revisão bibliográfica; além de diferenciar os tipos de angioedema, identificar os sinais clínicos, avaliar o diagnóstico e os tratamentos disponíveis para essa patologia. **Metodologia:** A metodologia adotada neste trabalho consiste em um estudo descritivo não experimental do tipo de revisão de literatura. Para a pesquisa foram utilizados os principais bancos de periódicos disponíveis online, *Pubmed* e *Scielo*. **Discussão:** Os principais sinais clínicos do AEH incluem edema indolor, não pruriginoso e não eritematoso, que afeta principalmente o rosto, extremidades, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. O diagnóstico do AEH baseia-se na avaliação clínica, histórico familiar e testes laboratoriais. A deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase (C1-INH) é a principal alteração encontrada nos pacientes com AEH. A mensuração dos níveis de C4 e a determinação quantitativa e funcional do C1-INH são os principais testes utilizados para confirmar o diagnóstico. Além disso, testes genéticos podem ser realizados para identificar mutações específicas associadas ao AEH. **Conclusão:** O diagnóstico tardio ou impreciso do angioedema hereditário pode resultar em dificuldades significativas. A complexidade do diagnóstico é agravada pela imprevisibilidade das crises e pela falta de conhecimento sobre a doença na prática clínica. O tratamento não oferece uma cura, mas visa controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chaves: Angioedema Hereditário. Bradicininina. Edema. Icatibanto. Deficiência de C1-INH.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease characterized by recurrent episodes of subcutaneous and/or mucosal edema. These attacks can be triggered by factors such as stress, trauma, infections, or the use of certain medications. **Objectives:** To deepen clinical, diagnostic, and therapeutic knowledge about hereditary angioedema through a literature review; to differentiate the types of angioedema, identify clinical signs, assess the diagnosis, and review the available treatments for this condition. **Methodology:** The methodology adopted in this work consists of a descriptive non-experimental study in the form of a literature review. The main online journal databases, *Pubmed* and *Scielo*, were used for research. **Discussion:** The main clinical signs of HAE include painless, non-pruritic, and non-erythematous edema, which mainly affects the face, extremities, gastrointestinal tract, and upper airways. The diagnosis of HAE is based on clinical evaluation, family history, and laboratory tests. Deficiency or dysfunction of the C1 esterase inhibitor (C1-INH) is the main alteration found in HAE patients. Measurement of C4 levels and quantitative and functional determination of C1-INH are the main tests used to confirm the diagnosis. In addition, genetic tests can be performed to identify specific mutations associated with HAE. **Conclusion:** Late or inaccurate diagnosis of hereditary angioedema can result in significant difficulties. The complexity of diagnosis is compounded by the unpredictability of attacks and the lack of knowledge about the disease in clinical practice. Treatment does not offer a cure but aims to control symptoms and improve patients' quality of life.

Keywords: Hereditary Angioedema. Bradykinin. Edema. Icatibant. C1-INH deficiency.

INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, potencialmente fatal e subdiagnosticada. É caracterizada por apresentar crises de edema recorrentes na pele, no tecido subcutâneo, submucoso e principalmente no trato gastrointestinal e em vias aéreas superiores¹. Essa inflamação acontece devido ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e à saída de plasma, causados pela liberação de substâncias mediadoras que afetam a circulação, tais como a histamina e a bradicinina submucoso e principalmente no trato gastrointestinal e em vias aéreas superiores¹.

O angioedema histaminérgico geralmente é associado a reação alérgica, e pode ser tratado com corticosteróides, adrenalina e anti-histamínicos. Em contrapartida, o angioedema por bradicinina não corresponde a tais medicações, além disso, a melhora no quadro clínico é mais prolongada, podendo levar até 72 horas para normalizar².

Segundo dados nos Estados Unidos, é observado anualmente um número aproximado de 110 mil visitas às salas de emergência devido ao angioedema hereditário (AEH) ou angioedema adquirido (AEA). Esses pacientes apresentam uma taxa de admissão hospitalar mais elevada em comparação com aqueles atendidos por angioedema de causa alérgica³. Essas estatísticas indicam a gravidade e a necessidade de cuidados intensivos para os pacientes afetados pelo AEH e AEA, ressaltando a importância de intervenções adequadas no manejo e tratamento dessas condições³.

O AEH é uma condição médica grave, que exige um diagnóstico e tratamento adequado para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A falta de conhecimento sobre essa condição na prática clínica pode levar a diagnósticos incorretos e/ou tratamento inadequado, o que pode resultar em sofrimento desnecessário e até mesmo em morte.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo geral: aprofundar os conhecimentos clínicos, diagnóstico e terapêuticos sobre o Angioedema hereditário através de uma revisão bibliográfica; e como objetivos específicos: diferenciar os tipos de angioedema hereditário; identificar os sinais clínicos relacionados com o angioedema hereditário, avaliar o diagnóstico e os tratamentos disponíveis para essa patologia.

Trata-se de um estudo de natureza teórico-bibliográfica de caráter exploratório

com busca de conhecimentos específicos sobre o assunto abordado. Foram alvo de estudo artigos provenientes da biblioteca eletrônica Científica *Scielo (Scientific Electronic Library of Medicine)* e *Pubmed*, bem como outros bancos de dados de sites governamentais e revistas com publicações entre os anos de 2010 a 2023.

Os termos de buscas basicamente utilizados envolvem angioedema hereditário, diagnóstico do AEH, deficiência de C1-INH, bradicinina. O trabalho na linha apresentada se justifica pela busca do conhecimento e informações atualizadas sobre essa patologia, que continua sendo negligenciada por muitos profissionais da saúde.

REVISÃO DE LITERATURA

Angioedema hereditário

O angioedema hereditário é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, potencialmente fatal e subdiagnosticada. É caracterizada por apresentar crises de edema recorrentes na pele, no tecido subcutâneo, submucoso e principalmente no trato gastrointestinal e em vias aéreas superiores¹.

A doença inicialmente foi descrita em 1882 como angioedema angioneurótico, pelo médico alemão Heinrich Ireanus Quincke. Posteriormente, em 1888, o médico canadense William Osler foi o primeiro a relatar a etiologia da doença, descrevendo características clássicas como edemas em várias regiões do corpo, distúrbios gastrintestinais e uma forte predisposição hereditária, denominando-a como angioedema hereditário⁴.

Entretanto, somente em 1963 os médicos Donaldson e Evans identificaram a deficiência do inibidor C1 esterase (C1-INH) como a causa da doença⁵. Em 1965, Rosen e sua equipe identificaram níveis normais e elevados de C1-INH com atividade funcional comprometida, destacando, dessa forma, a existência de dois tipos distintos da doença⁶.

Estima-se que cerca de 1 em 50.000 pessoas sejam afetadas em todo o mundo. Não existem dados exatos sobre o número de portadores, visto que é uma doença subestimada em razão do atraso no diagnóstico⁷.

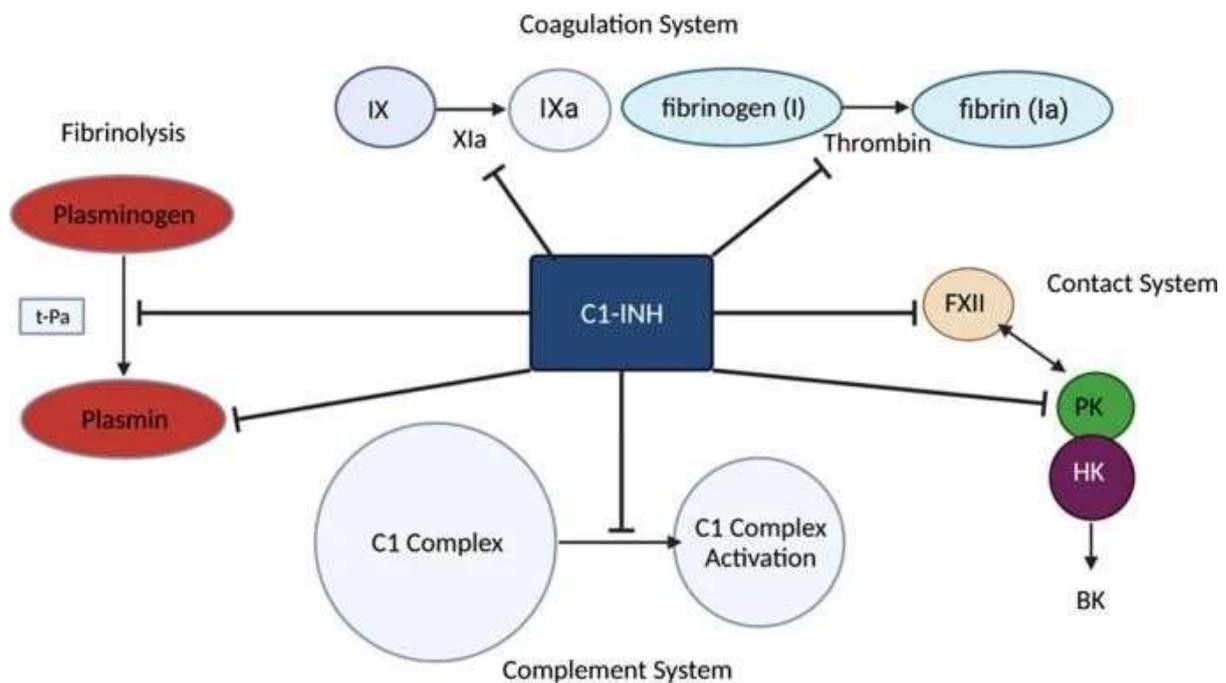
Fisiopatologia

Pacientes diagnosticados com angioedema hereditário (AEH) manifestam uma deficiência, tanto quantitativa quanto qualitativa de C1-INH, uma enzima pertencente à classe das serpinas (inibidores de serino protease). O C1-INH desempenha a função de inibir as esterases C1r e C1s no sistema do complemento, às quais se ligam e

ativam a C1q. A ausência ou inadequação dessa inibição resulta em uma exacerbada ativação do sistema do complemento⁸.

Além disso, o C1-INH afeta a ativação da caliceína e da plasmina no sistema fibrinolítico, assim como a ativação do fator XI no sistema de coagulação e do fator XIIa ativado, conforme indicado na Figura 1⁹. A deficiência ou função prejudicada do C1-INH resulta em síntese excessiva do componente complementar C2b, semelhante à cinina, e da bradicinina. A bradicinina, por sua vez, se liga ao receptor de bradicinina B2, levando ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e ao desenvolvimento de edema¹⁰.

Figura 1 - As funções normais da proteína inibidora da esterase C1. C1-INH inibe os sistemas de fibrinólise, coagulação, contato e complemento.



Nota: PK= Precaliceína, HK =Cininogênio de Alto Peso Molecular, BK= Bradicinina
Fonte: Sinnathamby *et al.*⁹

De acordo com Shamanaev *et al.*¹¹, o nonapeptídeo bradicinina é um potente mediador de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular que exerce sua função biológica por meio de dois receptores acoplados à proteína G, denominados receptor 1 de bradicinina (BR1) e receptor 2 de bradicinina (BR2).

No genoma humano, observa-se que os receptores de bradicinina 1 e 2 estão localizados em proximidade física, mais precisamente na região 14q32. Embora

compartilhem uma proximidade genética significativa, é crucial ressaltar que esses receptores representam capacidades e funções moleculares distintas e, portanto, desempenham papéis diferenciados no contexto biológico¹¹.

Conforme apontado por Dyga *et al.*¹², embora o papel do receptor 2 da bradicinina esteja solidamente estabelecido no Angioedema Hereditário (AEH) e seja aplicado em diversas estratégias terapêuticas, o papel do BR1 permanece em grande parte desconhecido.

DISCUSSÕES

Classificação do angioedema hereditário

Devido à ampla variedade de manifestações clínicas e aos diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aumento do edema, a identificação dos diferentes tipos de angioedema pode ser desafiadora. Portanto, a classificação do angioedema é baseada principalmente em características clínicas, estudos genéticos e/ou resposta ao tratamento).¹³

Segundo Tachdjian e Johnston¹⁴ o angioedema é classificado em três categorias principais quanto ao mecanismo fisiopatológico, os quais podem ser: mediado por histamina, leucotrieno ou bradicinina. O angioedema mediado por histamina é desencadeado por uma reação alérgica que aumenta a produção de imunoglobulina E (IGE) e libera histamina. Já o angioedema por leucotrieno ocorre devido à reação de hipersensibilidade induzida pelo uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

O angioedema mediado por bradicinina é o menos comum, porém o mais grave, visto que ele não responde aos tratamentos convencionais com antihistamínicos, corticosteróides e adrenalina. Nesse caso, o angioedema é causado pelo aumento de bradicinina, mediador responsável pelo aumento da permeabilidade vascular, e pode ser hereditário ou adquirido¹⁴.

O angioedema hereditário é subdividido em três categorias distintas. O tipo I e o tipo II compartilham uma característica comum: ambos são consequência de mutações no gene SERPING1. Este gene se localiza na região q12-q13 do cromossomo 11 e é encarregado da codificação da proteína inibidora de C1 esterase¹⁵.

No caso do angioedema hereditário devido à deficiência quantitativa do inibidor de C1 esterase (Tipo I), a produção da proteína é reduzida devido a uma expressão deficiente do gene. Conseqüentemente, a atividade funcional da proteína é diminuída, e observa-se uma baixa concentração de C4 na maioria dos pacientes, abrangendo

aproximadamente 85% dos casos relatados¹⁶.

Entretanto, no angioedema hereditário por deficiência qualitativa do inibidor de C1 esterase (Tipo II), a concentração do inibidor é mantida dentro dos parâmetros normais, mas sua atividade funcional está comprometida. Assim como no Tipo I, a concentração de C4 é reduzida na maioria dos pacientes, sendo esta forma menos comum, ocorrendo em cerca de 15% dos casos documentados¹⁶.

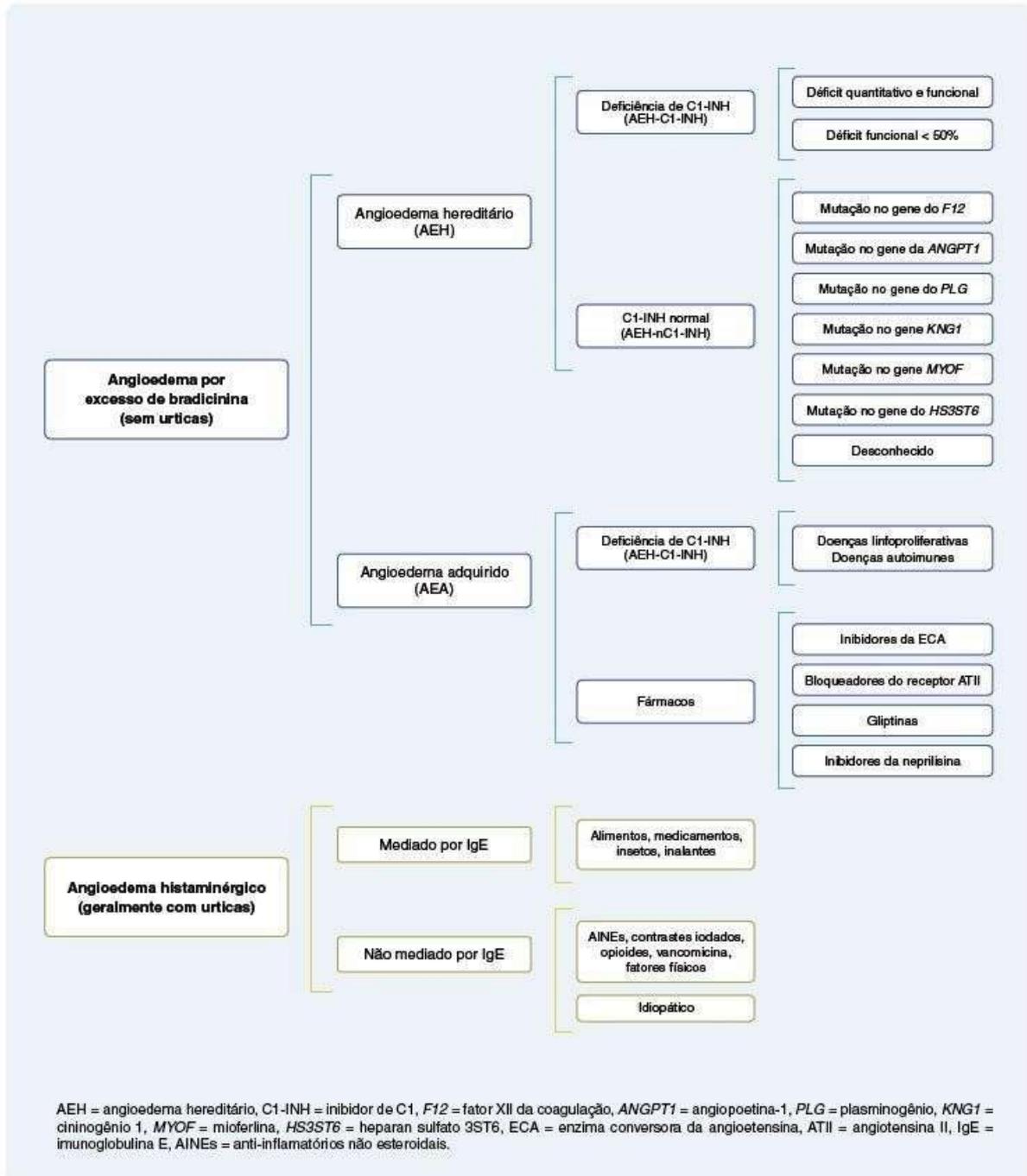
De acordo com Maurer *et al.*¹⁷, as mutações no gene SERPING1 em pacientes com Angioedema Hereditário do Tipo I afetam várias regiões do gene, resultando na produção de proteínas incompletas que não podem ser eficazmente secretadas. Isso culmina na diminuição dos níveis antigênicos e funcionais do inibidor de C1 esterase. Por outro lado, no Angioedema Hereditário do Tipo II, as mutações frequentemente se concentram no exon 8 e provocam modificações no sítio ativo da molécula ou em sua proximidade. Essas alterações conduzem à produção de uma proteína mutante disfuncional¹⁷.

No tipo III o nível sérico e funcional da C1-INH está dentro da normalidade, é uma doença rara e está associada a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou mutação genética¹⁸.

Ao longo dos anos, diversas mutações genéticas associadas ao fenótipo de Angioedema Hereditário (AEH) foram identificadas. Neste contexto, os genes identificados não apenas influenciam a produção de bradicinina, mas também desempenham um papel na regulação da permeabilidade vascular no nível endotelial¹⁹.

Na literatura, alguns genes foram amplamente descritos, conforme relatado por Bork *et al.*¹⁹, incluindo F12 (XII), cininogênio (KNG1), plasminogênio (PLG) e angiopoietina 1 (ANGPT1). No entanto, as novas diretrizes¹ incluíram mais duas mutações no esquema de classificação, conforme ilustrado na Figura 2. Os novos genes descritos são reconhecidos como: mioferlina (MYOF) e heparan sulfato 3OST6 (HS3ST6).

Figura 2 - Classificação do angioedema



Fonte: Campos *et al.*¹

Sinais clínicos

Embora o AEH acometa ambos os sexos, tende a ser mais grave e frequente em mulheres, devido à influência do estrogênio na patogênese da doença. Os sintomas do AEH podem ter início em qualquer idade, porém, na maioria dos casos a primeira crise aparece entre a segunda e a terceira década de vida. As crises de edema são imprevisíveis e variam de paciente para paciente, mas existem fatores que podem desencadear o quadro clínico, como medicamento, estresse emocional, trauma

físico, infecção, mudanças de temperatura, menstruação e consumo de álcool²⁰.

Conforme apontado por Caballero *et al.*²¹, o estresse emocional é frequentemente mencionado pelos pacientes afetados como o fator desencadeante mais comum. Em segundo lugar, o trauma mecânico, mesmo que seja de intensidade leve, se destaca como o segundo fator desencadeante mais frequente no contexto do AEH-C1-INH, sendo que o angioedema inicia-se de maneira característica na região afetada pelo trauma²¹.

De acordo com as Diretrizes Brasileiras do diagnóstico e tratamento do Angioedema Hereditário 5% dos pacientes com AEH são assintomáticos, enquanto 25% desenvolvem sintomas esporádicos e 70% apresentam sintomas frequentes⁸. Geralmente o edema não é doloroso, contudo, a inflamação provocada resulta em ardência, vermelhidão, calor no local e sensação de formigamento. O edema progride lentamente nas primeiras horas, e pode levar de dois a cinco dias para desaparecer completamente²².

Segundo a Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário²², os inchaços intensos no corpo podem afetar por inteiro ou parcialmente: mãos, pés, dedos, lábios, pálpebras, face, pescoço, tórax, genitais, além de mucosas (Figura 3). Pode também limitar os movimentos quando afeta extremidades, como mãos e pés, conforme Figura 4.

Figura 3 - Edema acentuado de lábio superior e inferior



Fonte: Pires *et al.*²⁰

Figura 4 - Edema subcutâneo de mão

Fonte: Abranghe²²

Conforme a pesquisa de Campos *et al.*¹, o AEH frequentemente afeta três locais específicos do corpo, que são o subcutâneo, o abdômen e a laringe. O acometimento subcutâneo é o mais prevalente, ocorrendo em cerca de 95% dos pacientes com AEH-C1-INH, e afeta áreas como extremidades, genitália e face de maneira mais comum. O abdômen é o segundo local de ocorrência mais frequente, afetando até 93% dos casos.

Quando o inchaço acomete as alças intestinais, pode causar fortes dores abdominais tipo cólica, acompanhada por náusea, vômitos e até diarreia. Tais sintomas podem ser confundidos com virose, intoxicação alimentar, apendicite, pancreatite e colite, resultando em cirurgias exploratórias desnecessárias²².

O edema da laringe é observado em 50% dos pacientes, e, no mínimo, um episódio se manifesta ao longo da vida do indivíduo¹. Embora menos comum do que os sintomas subcutâneos e abdominais, o inchaço da laringe apresenta potencial fatal, especialmente em pacientes não submetidos a tratamento. Outro aspecto relevante é que pode ocorrer inchaço em áreas acima da laringe, como a base da língua e a orofaringe, o que pode obstruir a passagem de ar e resultar em asfixia¹.

A mortalidade por asfixia devido ao edema da laringe é um risco em pacientes com Angioedema Hereditário (AEH), pois o tempo entre o início do edema e o óbito é breve. Portanto, destaca-se a necessidade de um diagnóstico rápido e preciso²³.

A progressão da doença geralmente assume uma forma mais grave quando os

sintomas se manifestam precocemente. Da mesma maneira, nota-se um agravamento tanto na frequência quanto na intensidade das crises após a puberdade, seja em indivíduos do sexo feminino ou masculino. Em pacientes de faixa etária mais avançada, os sintomas tendem a se atenuar, contudo, é raro que as crises de angioedema cessem por completo²⁴.

Diagnóstico

Bianchi *et al.*⁸ definiu alguns critérios para o diagnóstico do angioedema hereditário. Segundo ela, os primeiros critérios clínicos são os sintomas mais frequentes, como o angioedema subcutâneo não-inflamatório com duração superior à 12 horas, algia abdominal de etiologia indefinida e edema da laringe. O histórico familiar também deve ser investigado.

Da mesma maneira Campos *et al.*¹, na construção das diretrizes brasileiras do AEH estabeleceu alguns critérios para o diagnóstico do angioedema hereditário, conforme mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico do Angioedema Hereditário

Peso	Critério
AEH-C1-INH	
Requerido	História de angioedema recorrente na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
Requerido	C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (<50% do normal)
Requerido	Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados na crise)
Suporte	Detecção de uma variante patogênica no gene SERPING1 (não é necessário para o diagnóstico) História familiar de angioedema recorrente Idade de aparecimento <40 anos
AEH-nC1-INH	
Requerido	História de angioedema recorrente, na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
Requerido	Níveis de C4, C1-INH antigênico e funcional sem alterações ou próximos dos valores normais
Requerido (um dos 2)	1) Demonstração de uma mutação associada com a doença OU 2) História familiar de angioedema recorrente e ausência de

	eficácia a terapia com altas doses de anti-histamínicos de segunda geração durante um mês no mínimo ou um intervalo esperado de três ou mais crises de angioedema, o que for mais longo
Suporte	1) História de resposta rápida e duradoura a um medicamento que inibe bradicinina E 2) Angioedema visível documentado; ou em pacientes com sintomas abdominais, evidência de edema da parede intestinal documentado por TC ou RM

Nota: AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, AEH-nC1INH = angioedema hereditário com inibidor de C1 esterase normal, RM = ressonância magnética, TC = tomografia computadorizada.

Fonte: Campos *et al.*¹

De acordo com Zacek²⁵ deve ser solicitado também, como teste de triagem a dosagem de C4 no sangue, visto que a deficiência quantitativa ou qualitativa de C1INH conduz à ativação do sistema complemento, resultando na diminuição de C4, mesmo quando o paciente não está apresentando os sintomas. Além disso, o monitoramento do nível de dímero D também pode ser útil no diagnóstico de um ataque agudo de AEH, visto que seus valores tendem a elevar-se nessas situações²⁶. Em suma, o diagnóstico do angioedema é realizado através da dosagem inicial do nível de C4, que geralmente é encontrado abaixo do normal, juntamente com a determinação quantitativa e funcional do C1-INH²⁷.

Em uma minoria de casos, que corresponde a aproximadamente 2-5% dos pacientes durante a fase de crise, é observado que os níveis de C4 estão dentro da faixa normal. Para realizar o exame, não é necessário que o paciente esteja em jejum prévio. O procedimento requer a coleta do soro do paciente, sendo utilizada a técnica de turbidimetria. As amostras coletadas apresentam estabilidade de até 7 dias quando refrigeradas e até 3 meses quando congeladas.²³

A dosagem quantitativa de C1-INH é realizada pelo método de turbidimetria, através da amostra de soro do paciente. Quando o inibidor está presente, e com atividade normal, o mesmo liga-se a C1r com mascaramento de sua antigenicidade, o que pode ser detectado por técnica de imunodifusão²⁸.

O C1-INH é uma proteína de fase aguda encontrada no soro e plasma de indivíduos

saudáveis. Essa proteína desempenha um papel crucial na regulação de enzimas envolvidas nos sistemas de complemento, coagulação e fibrinólise. A dosagem quantitativa do inibidor também é realizada pelo método de nefelometria, com um valor de referência entre 21,0 a 39,0 mg/dL²⁹, conforme mostra a Tabela 1.

Caso a concentração de C1-INH esteja dentro da faixa normal (ou até mesmo elevada em determinadas circunstâncias), a avaliação funcional do C1-INH é imprescindível. Esta avaliação funcional é realizada pelo método de ensaio cromogênico¹.

O diagnóstico diferencial do angioedema hereditário é baseado nos testes laboratoriais, visto que, a deficiência quantitativa do C1-INH caracteriza o angioedema hereditário tipo I, que é o mais comum, enquanto a deficiência funcional é indicativa do tipo II. Por outro viés, o tipo III, apresenta níveis e funções normais de C1-INH, podendo estar associado ao uso de estrogênio ou a mutações no gene SERPING1¹. Em casos de diagnóstico indefinido, ou para fins de investigação, deve ser solicitado também o sequenciamento genético para detecção do gene alterado. Esse sequenciamento pode ser feito por método de Sanger ou sequenciamento de nova geração¹.

De acordo com Dias¹⁶, o sequenciamento genético clássico (método de Sanger) passa por várias etapas. O DNA é amplificado por PCR convencional e aplicado em gel para verificar sua qualidade. Posteriormente, o DNA é purificado usando reagentes específicos. Durante o processo de sequenciamento, há uma amplificação adicional com bases modificadas e fluorescentes na proporção de 1:100 em relação às bases normais. Essas modificações de bases têm a função de interromper a polimerização em cadeia e são identificadas pela fluorescência. Isso resulta na amplificação do DNA em fragmentos diferentes, com cada fragmento terminando em uma base marcada, em todos os pontos de sua sequência e em quantidades equivalentes¹⁶.

No sequenciador, os fragmentos de DNA são separados por eletroforese capilar e as bases finais fluorescentes são identificadas na ordem exata da sequência do DNA em análise. As fluorescências são transformadas em um eletroferograma que representa a sequência das bases. A sequência resultante pode, então, ser comparada com a sequência anteriormente conhecida usando software de análise adequado¹⁶.

De acordo com Mendelics³⁰, enquanto o método Sanger sequencia os fragmentos de DNA de maneira individual, o NGS representa uma técnica de sequenciamento em larga escala, permitindo a sequenciação simultânea de milhões ou até bilhões de fragmentos durante uma única execução.

Para determinar a localização precisa dessas sequências no genoma da amostra, os fragmentos são comparados a um genoma de referência previsto no Projeto Genoma Humano. As variações observadas na amostra do paciente em comparação com o genoma de referência são chamadas de "variantes". O médico responsável pela análise do exame deve associar a variante encontrada no sequenciamento com o quadro clínico do paciente³⁰.

Tabela 1 – Diagnóstico laboratorial

EXAME	MÉTODO	VALOR DE REFERÊNCIA
Dosagem de C4	Turbidimetria	19 a 52 mg/Dl
C1-INH quantitativo	Turbidimetria ou nefelometria	21,0 a 39,0 mg/dL
C1-INH qualitativo	Ensaio cromogênico	70,0 a 130,0 %
Sequenciamento genético	Método de sanger ou NGS	Identificação da variante patogênica encontrada / não encontrada nenhuma variante.

Fonte: Mendelics³⁰ e DB Diagnóstico³¹

Tratamento

Embora não haja cura para o AEH, existem opções de tratamento farmacológico disponíveis para gerenciar a doença e minimizar as limitações causadas pelos sintomas. De acordo com Grumach *et al.*³² o tratamento farmacológico do AEH pode ser classificado em três categorias principais: tratamento sob demanda, profilaxia de curto prazo (STP) e profilaxia de longo prazo (LTP).

A profilaxia de curto prazo é utilizada com o objetivo de minimizar o risco de ocorrência de ataques de angioedema hereditário (AEH) em situações em que se espera um maior risco de ataques, como antes de procedimentos médicos ou odontológicos. Por outro lado, a profilaxia de longo prazo consiste no uso regular de medicamentos como o ácido tranexâmico, para reduzir a carga da doença, prevenindo a ocorrência de ataques de angioedema hereditário³².

Conforme as diretrizes recentes e consensos no manejo do Angioedema Hereditário (AEH), as alternativas para o tratamento sob demanda abrangem o uso de C1-INH derivado de plasma (pdC1-INH), C1-INH humano recombinante (rhC1-INH), ecallantide e icatibanto³².

A administração subcutânea apresenta-se como uma opção que pode mitigar muitos

dos desafios associados à auto administração de formulações intravenosas no ambiente domiciliar. Esses medicamentos demonstram eficácia em aproximadamente 60 minutos, com alívio geralmente observado dentro de 2 horas⁷.

A administração de uma segunda dose pode ser considerada caso o ataque apresente agravamento. Em situações em que as terapias sob demanda não estão acessíveis, o plasma fresco congelado (FFP) contendo C1-INH pode ser utilizado, embora não seja recomendado devido ao baixo nível de evidência. Não há ensaios clínicos randomizados controlados que comprovem a eficácia do FFP, entretanto, estudos retrospectivos indicam sua efetividade. Portanto, essa abordagem terapêutica deve ser reservada para cenários nos quais outras opções de tratamento não estejam disponíveis³³.

A profilaxia de curto prazo se mostra indicada em pacientes submetidos a procedimentos invasivos, tais como extensos procedimentos odontológicos, cirurgias orais, intubação endotraqueal, endoscopias e eventos previstos de natureza estressante⁹. Em situações em que o paciente já adota uma estratégia de profilaxia a longo prazo, o esquema de dosagem pode ser planejado para a administração da dose intravenosa (IV) ou subcutânea (SCT) imediatamente antes do procedimento ou evento, alternativamente, pode-se optar por um regime de andrógenos durante cinco dias antes do procedimento, mantendo-o por dois a três dias após a realização do mesmo⁷.

Os critérios que norteiam a decisão sobre a indicação da profilaxia a longo prazo são, de maneira inerente, subjetivos e centrados nas particularidades do paciente. O profissional médico deve ponderar elementos como a gravidade e a frequência dos episódios, o impacto desses eventos na qualidade de vida do paciente, a acessibilidade ao tratamento e a presença de comorbidades⁹.

De acordo com Campos *et al.*¹ os medicamentos atualmente acessíveis no Brasil para a terapia profilática a longo prazo incluem andrógenos atenuados, inibidores da plasmina (agentes antifibrinolíticos), concentrados do inibidor de C1 (C1-INH) e inibidores da calicreína (Tabela 2).

Conforme os mais recentes consensos internacionais³², os tratamentos de primeira linha para o manejo prolongado do Angioedema Hereditário (AEH) consistem nos concentrados de C1-INH e nos inibidores de calicreína.

Entretanto, até recentemente, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibilizava apenas o uso do andrógeno atenuado, o danazol, como tratamento a longo prazo para o angioedema hereditário. No entanto, um marco significativo ocorreu em 30 de agosto

de 2023, quando a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) aprovou a inclusão do medicamento Lanadelumabe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Esta aprovação permite o acesso a esse medicamento para a prevenção a longo prazo de pacientes com angioedema hereditário a partir dos 12 anos de idade. Essa mudança representa um avanço notável no tratamento e na qualidade de vida desses pacientes³⁴.

Quadro 2 - Drogas disponíveis no Brasil para o tratamento de longo prazo de pacientes com AEH

Droga	Mecanismo de ação	Meia-vida	Via de uso	Dose (adulto)	Dose (criança)	Observação
Ácido tranexâmico	Inibe a ativação do plasminogênio	2-8 horas	VO, IV	1000-6000 mg/dia	30-50 mg/kg/dia	Não atua em crises. eficaz em 1/3 dos pacientes
Danazol	Aumenta a síntese hepática de C1-INH; aumenta a função da aminopeptidase	7-12 horas	VO	200 mg/dia (máxima)	2,5mg/kg/dia	Vide interações medicamentosas e contraindicações. não atua em crises
pdC1-INH	Reposição de C1-INH	32,7-62 horas	IV	1000 UI ou 20 UI/kg ^b	1000 UI ou 20 UI/kg	Aprovado ≥ 12 anos
pdC1-INH	Reposição de C1-INH	50-70 horas	SC	60 UI/kg, 2x/semana	60 UI/kg, 2x/sem	Aprovado ≥ 8 anos
Lanadelumab	Inibição da calicreína	2 semanas	SC	300 mg/2 semanas por 6 meses.	Idem adultos	Aprovado ≥ 12 anos

				Espaçar por 4 semanas com a melhora		
--	--	--	--	---	--	--

Nota: ^a Dose máxima estabelecida pelos consensos. ^b Dose fixa segundo estudo pivotal e dose variável segundo estudos publicados posteriormente.

Fonte: Campos *et al.*¹

A recente inclusão do medicamento Lanadelumabe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS) marca um avanço significativo no tratamento do angioedema hereditário no Brasil, proporcionando acesso a uma opção eficaz de profilaxia a longo prazo para pacientes a partir dos 12 anos de idade. Esta evolução na terapêutica representa uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes com angioedema hereditário e destaca a importância do contínuo avanço na pesquisa e no tratamento de doenças raras e complexas como essa. A abordagem interdisciplinar envolvendo médicos, geneticistas e pesquisadores desempenha um papel crucial no progresso contínuo na gestão do angioedema hereditário. Além disso, estudos futuros podem aprofundar nossa compreensão da genética envolvida, aprimorando ainda mais as estratégias terapêuticas disponíveis.

Conclusão

Em suma, o angioedema, com sua variabilidade de manifestações clínicas e complexidade fisiopatológica, apresenta um desafio diagnóstico. A classificação do angioedema é essencialmente baseada em características clínicas, estudos genéticos e respostas terapêuticas.

O diagnóstico tardio ou impreciso do angioedema hereditário pode resultar em dificuldades significativas. A complexidade do diagnóstico é agravada pela imprevisibilidade das crises e pela falta de conhecimento sobre a doença na prática clínica.

As crises de inchaço podem ser desencadeadas por diversos fatores. O estresse emocional e traumas mecânicos leves são fatores comuns desencadeantes, com implicações no início e na localização dos sintomas. O diagnóstico laboratorial, envolvendo dosagens de C4 e C1-INH, é essencial para a identificação dos tipos de angioedema. Os testes genéticos, incluindo o sequenciamento genético, podem fornecer informações adicionais e ajudar no diagnóstico de casos indefinidos.

O tratamento do angioedema hereditário não oferece uma cura, mas visa controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As opções terapêuticas incluem tratamento sob demanda, profilaxia de curto prazo e profilaxia de longo prazo. As escolhas terapêuticas são determinadas pela gravidade e frequência dos ataques, o impacto na qualidade de vida e as comorbidades dos pacientes.

Em resumo, o angioedema hereditário é uma condição complexa, com uma série de desafios diagnósticos e terapêuticos. A inclusão do Lanadelumabe como uma opção de tratamento a longo prazo no SUS é um marco importante, destacando a necessidade contínua de pesquisa e colaboração interdisciplinar para melhorar a vida dos pacientes com essa condição rara.

REFERÊNCIAS

1. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, *et al.* Diretrizes br asileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):151-169.
2. Ferraro MF, Arruda KL, Maia LSM, Moreno AS. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. *Braz J Allergy Immunol.* [internet]. 2014 [acesso em 10 maio 2023]; 2(1). Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=679
3. Serpa FS *et al.* Angioedema hereditário: como abordar na emergência? *Einstein* [internet]. 2021 [acesso em 10 maio 2023];19. Disponível em: [https://journal.einstein.br/pt-br/article/angioedema-hereditario-como-abordar-naemergencia/#:~:text=O%20tratamento%20do%20angioedema%20heredit%C3%A1rio,inibidor%20da%20calicre%C3%ADna%20\(ecalantide\)](https://journal.einstein.br/pt-br/article/angioedema-hereditario-como-abordar-naemergencia/#:~:text=O%20tratamento%20do%20angioedema%20heredit%C3%A1rio,inibidor%20da%20calicre%C3%ADna%20(ecalantide))
4. Motta, AA. Avanços no manejo do angioedema hereditário. *Arq Asma Alerg Imunol* [internet]. 2017 [acesso em 10 maio 2023];1(1):5-6. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=756
5. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema, Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *The American Journal Medicine* [internet]. 1963 [acesso em 20 maio 2023];35(1):3744. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(63\)901621/abstract](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(63)901621/abstract)
6. Rosen FS, Charache P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* [internet]. 1965 [acesso em 20 maio 2023];148(3672):957-958. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/148/3672/957>

7. Busse PJ *et al.* US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* [internet]. 2021 [acesso em 10 maio 2023];9:132-150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898710/>
8. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV; Campos RA, *et al.* Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Imunol.* [internet]. 2017 [acesso em 10 maio 2023];1(1):23-48. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=758
9. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, *et al.* Angioedema Hereditário: diagnóstico, implicações clínicas e fisiopatologia. *Adv Ther* 40 [internet]. 2023 [acesso em 10 maio 2023];814–827. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02401-0#citeas>
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, *et al.* Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* [internet]. 2014 [acesso em 10 maio 2023];69:602/616. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673465/>
11. Shamanaev A, Dickeson SK, Ivanov I, *et al.* Mechanisms involved in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity. *Front Physiol.* [internet]. 2023 [acesso em 20 maio 2023];23(14):1146834. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2023.1146834/full>
12. Dyga W, Obtulowicz A, Mikolajczyk T, Bogdali A, *et al.* The Role of Bradykinin Receptors in Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency. *Int J Mol Sci.* [internet]. 2022 [acesso em 10 maio 2023];7(18):10332. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36142237/>
13. Caballero T, Ferrer M, Guilarte M. Classificação e tratamento de angioedema sem pápulas: um consenso Delphi espanhol. *Am J Clin Dermatol.* [internet]. 2022 [acesso em 10 maio 2023];24:135–141 Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-022-00735-7>
14. Tachdjian R, Johnston DT. Angioedema: differential diagnosis and acute management. *Postgrad Med.* [internet]. 2021;133:765-770. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34134576/>
15. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* [internet]. 2016 [acesso em 10 maio 2023];51(2):170-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116602/>

16. Dias MM. Identificação da mutação c.983C A no gene F12 por discriminação alélica: papel no diagnóstico de angioedema hereditário com inibidor de C1 normal [internet]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2005 [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-09052019-132923/publico/MARINAMENDONCAco.pdf>
17. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* [internet]. 2018 [acesso em 10 maio 2023];73(8):1575-1596. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318628/>
18. Jacobs J, Neeno T. The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgrad Med.* [internet]. 2021 [acesso em 10 maio 2023];133:639-650. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993830/>
19. Bork K, Anderson JT, Caballero T, *et al.* Avaliação e manejo da carga da doença e qualidade de vida em pacientes com angioedema hereditário: um relatório de consenso. *Alergia Asma Clin Immunol.* [internet]. 2021 [acesso em 10 maio 2023];17:40. Disponível em: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-021-00537-2>
20. Pires AC, Almeida BMGP, Ohana GGAS *et al.* Angioedema hereditário estrógeno-dependente desencadeado pelo uso de anticoncepcional oral: subtítulo do artigo. *Revista Médica de Minas Gerais* [internet]. 2021 [acesso em 20 maio 2023];31(1):1-5. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/3860>
21. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, *et al.* IOS Study Group. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(6):383-6.
22. Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário. Diagnóstico e tratamento [internet]. [S.l.:s.n.]; 2018 [acesso em 15 maio 2023]. Disponível em: <https://www.abranghe.org.br/>
23. Vieira TK, Vivan RHF, Borin FYY. A importância dos exames imunológicos no diagnóstico do paciente com angiedema hereditário: subtítulo do artigo. *Revista Terra & Cultura* [internet]. 2005 [acesso em 15 out. 2023];38:1-12. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistatestes/article/view/2779/2533>

24. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935-42.
25. Zacek L. Hereditary angioedema: A rare but serious and commonly misdiagnosed disease. *Nursing* [internet]. 2022 [acesso em 20 maio 2023];52:44-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36394625/>
26. Jindal AK, Bishnoi A, Dogra S. Angioedema hereditário: Algoritmo de diagnóstico e conceitos atuais de tratamento. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):796.
27. Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porêbski G, *et al*. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Postepy Dermatol Alergol* [internet]. 2020 [acesso em 10 maio 2023];37(4):445-451. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994763/>
28. Biomedic Laboratório. C1 esterase – inibidor [internet]. [S.l.:s.n.]; 2023 [acesso em 10 maio 2023]. Disponível em: <https://laboratoriobiomedic.com.br/exames/pagina/interpreta%C3%A7%C3%A3o-coleta/c1-esterase-inibidor-quantitativo>
29. Grupo Pardini. Inibidor de C1 esterase quantitativo [internet]. [S.l.:s.n.]; 2023 [acesso em 24 out 2023]. Disponível em: <https://www.mypardini.com.br/mypardini/faces/pages/helpExames.xh>
30. Mendelics. Entenda o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) [internet]. [S.l.:s.n.]; 2023 [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: <https://blog.mendelics.com.br/ngs/>
31. DB Diagnóstico. CC4 – Complemento C4. [S.l.:s.n.]; 2023 [acesso em 5 dez 2023]. Disponível em: https://gde.diagnosticosdobrasil.com.br/GDE_Home/DetalheDoExame.aspx?Exameld=CC4
32. Grumach A S, Gadir N, Kessel A, *et al*. Current challenges and future opportunities in patient-focused management of hereditary angioedema: A narrative review. *Clin Transl Allergy* [internet]. 2023 [acesso em 10 maio 2023];13:122/143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37227422/>
33. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, *et al*. Plasma fresco congelado para tratamento de angioedema hereditário sob demanda na África do Sul e no Irã. *Órgão Mundial de Alergia J*. 2019;12(9): 100049.
34. Ministério da Saúde (BR). ANS incorpora tratamento para angioedema hereditário ao Rol [internet]. Brasília (DF); 2023 [acesso em 10 out 2023]. Disponível em:

<https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ansin-tratamento-para-angioedema-hereditario-ao-rolout>

corpora-