



Brasília, DF | Agosto de 2024

Relatório de Recomendação

PROTÓCOLOS & DIRETRIZES

Relatório preliminar

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição

3

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, Conselho Nacional de Saúde – CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Rebrats. Cabe à Secretaria Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Angioedema Hereditário (AEH) associado à deficiência de inibidor de C1-esterase é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os PCDT.

Essa versão do PCDT considera a decisão de incorporação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de AEH tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar (Portaria SECTICS/MS nº 69/2023); incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de crises de AEH tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar (Portaria SECTICS/MS nº 68/2023); e a não incorporação do Inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de AEH (Portaria SECTICS/MS nº 70/2023).

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 19ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 13 de agosto de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO ASSOCIADO À DEFICIÊNCIA DE INIBIDOR DE C1-ESTERASE

1. INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, de caráter autossômico dominante, com heterogeneidade de locus e expressividade variável. Caracterizado por episódios recorrentes de inchaço de áreas de tecido subcutâneo e de mucosa, sem a ocorrência de prurido, o AEH apresenta-se com desconforto ou dor, disfunção da área afetada e desfiguração temporária. Em geral, os sintomas são autolimitados e progridem ao longo de horas^{1,2}. Decorrentes do aumento temporário e localizado da permeabilidade vascular, essas alterações afetam, mais frequentemente, a pele ou mucosas do trato respiratório superior e gastrointestinal³.

Diferentes formas de AEH foram identificadas. Os principais tipos são causados pela deficiência do inibidor da C1 esterase (C1-INH) devido a mutações do gene inibidor de serina protease 1 (*SERPING1*). Esta deficiência pode ser quantitativa (AEH tipo I) ou qualitativa (AEH tipo II), e resulta em uma desregulação do sistema de contato, excesso de produção de bradicinina, vasodilatação localizada, extravasamento vascular e edema⁴. Apesar de raro, o AEH com C1-INH normal previamente denominado tipo III⁵, está associado a variantes em diferentes genes e seus produtos⁶⁻¹² ou com mutação desconhecida¹³.

Com incidência mundial, o AEH parece não ter predominância étnica. O tipo I é o mais frequente, sendo responsável por cerca de 85% dos casos. Já o tipo II ocorre em cerca de 15% dos casos. Não há dados brasileiros, e o tipo mais comum descrito mundialmente caracterizado pela deficiência de C1-INH, apresenta taxas de prevalência entre 1:50.000 a 1:100.000^{14,15}.

A história familiar positiva fortalece a suspeita de AEH, mas sua ausência não exclui o diagnóstico, já que até 25% dos pacientes podem apresentar uma mutação *de novo*¹³. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença é bastante

variável. No Brasil, observou-se que indivíduos com deficiência de C1-INH obtiveram o diagnóstico após 10 anos a 18 anos dos sintomas¹⁶.

Embora o edema seja autolimitado, o envolvimento laríngeo pode causar asfixia fatal³. Antes da disponibilidade de terapia eficaz, o AEH foi associado a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 30%, devido à obstrução de vias aéreas superiores³. Apesar de não se associar a urticas, até um terço dos pacientes apresenta como pródromo o *eritema marginatum*, o que pode resultar em diagnóstico equivocado. O envolvimento de órgãos abdominais pode desencadear sintomas importantes, como dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia [19] e, até mesmo, intussuscepção¹⁷. O diagnóstico equivocado de abdômen agudo, pode resultar em realização de cirurgias desnecessárias devido à intensidade da dor e distensão abdominal¹⁸⁻²⁰.

Durante os momentos de crises da doença, vários locais podem ser acometidos simultaneamente, o que distingue o AEH de outras causas de angioedema sem urticas²¹. As crises que envolvem a via aérea superior, com edema de laringe, representam aproximadamente 0,5% de todas as crises de AEH. Todavia, mais de 50% dos pacientes terão algum evento com envolvimento laríngeo ao longo da vida⁴.

Pacientes da Associação de Angioedema Hereditário dos Estados Unidos relataram uma média de 26,9 crises de edema por ano, com duração média de 61,3 horas, resultando em 68 dias de sintomas a cada ano. Mais de 80% destas crises foram consideradas de intensidade moderada a grave²². Com a redução do tempo para o diagnóstico e novos tratamentos, 13,4% dos pacientes com AEH por deficiência de C1-INH apresentaram até 1 crise/ano, enquanto 34,3% relataram ter tido mais de 2 crises/mês²³.

A identificação precoce da doença e das fases iniciais dos episódios de agudização, relatados como crises de AEH em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este PCDT visa a estabelecer os critérios diagnósticos para o AEH, além das alternativas de prevenção primária de crises da doença, o tratamento profilático e

de crises de angioedema, e o monitoramento dos indivíduos com AEH com deficiência de C1-INH, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais da saúde envolvidos no cuidado integral desses indivíduos, no âmbito da atenção primária e da atenção especializada à saúde, bem como gestores da saúde, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D84.1 – Defeito no sistema complemento

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do AEH é baseado na história clínica, exame físico e testes laboratoriais. Pode ser necessário estudo genético-molecular quando os dados são conflitantes, mas isso é incomum na presença da deficiência de C1-INH.

4.1. Diagnóstico clínico

Clinicamente, o AEH caracteriza-se por episódios recorrentes e imprevisíveis de angioedema em qualquer parte do corpo, sem a manifestação de urticas. Os sintomas do AEH podem ter início em qualquer idade, mas a maioria dos indivíduos começa a apresentá-los na primeira ou segunda década de vida. Em 50% dos casos, os sintomas acontecem até os 10 anos de idade²⁴. Além disso, aproximadamente 5% dos indivíduos com AEH são assintomáticos.

Por ser uma doença com padrão de herança autossômica dominante, a história familiar de AEH é frequente em cerca de 75% a 85% a dos casos. No entanto, em 25% dos indivíduos ocorre uma mutação *de novo*, sem história evidente da doença na família²⁵.

O AEH relacionado a deficiência de C1INH, tipos I e II, não diferem quanto aos sintomas clínicos. Alguns pacientes podem apresentar pródromos como sintomas gripais, irritabilidade, náuseas, formigamento e o *eritema marginatum*. Este último pode ser confundido com as urticas, ocasionando atraso no diagnóstico correto²⁶.

A instalação do edema costuma ser lenta e gradual, ocorrendo, geralmente, em torno de 8 horas, com pico entre 12 horas e 24 horas e regredindo entre dois a cinco dias após a ocorrência do edema. Contudo, em locais como abdômen e laringe, o angioedema pode se instalar mais rapidamente²⁷⁻²⁸. Sintomas, menos frequentes, envolvem cefaleia ou retenção urinária²¹.

Os locais de acometimento mais característicos são o tecido subcutâneo, o abdômen e a laringe²⁹. Os episódios agudos de AEH que resultam em edema do tecido subcutâneo são os mais comuns, ocorrendo em mais de 95% dos pacientes. O acometimento subcutâneo afeta principalmente as extremidades, genitália e face. O edema é doloroso, desfigurante e incapacitante, ocasionando um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos.

O abdômen é o segundo local mais frequentemente acometido, ocorrendo em até 93% dos casos. A dor abdominal pode ser leve a intensa, simulando abdômen agudo cirúrgico e podendo resultar em cirurgias desnecessárias devido ao diagnóstico equivocado³⁰. Vômitos, náuseas, diarreia ou constipação podem estar presentes. O edema pode ser grave a ponto de causar obstrução intestinal. Podem ocorrer complicações como volvo e intussuscepção, comprometimento da

drenagem biliar e pancreática, com doença da vesícula biliar e pancreatite, respectivamente³¹.

O edema de laringe ocorre em 50% dos indivíduos, sendo que, pelo menos um episódio desse edema ocorrerá durante a vida do paciente. Apesar de menos frequente, é potencialmente fatal, particularmente em pacientes que não recebem o tratamento adequado²⁹.

As crises de angioedema podem ocorrer de modo espontâneo ou serem desencadeadas por trauma mecânico, estresse, infecções, estrógenos (anticoncepção combinada, reposição hormonal, ciclo menstrual), procedimentos odontológicos e cirúrgicos ou uso de medicamentos que diminuem a degradação da bradicinina, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e hipoglicemiantes orais da classe das gliptinas^{32,33}.

A frequência e a gravidade das crises de AEH são variáveis entre os pacientes e, em um mesmo paciente, ao longo da vida^{27,34}. Esta ampla variação na expressão fenotípica não tem correlação com as concentrações plasmáticas da C1-INH.

O exame físico fora das crises é relevante para o diagnóstico diferencial de outras causas de angioedema. Não há sequelas decorrentes do edema desenvolvido durante as crises, porém, não é infrequente a observação de cicatrizes decorrentes de cirurgias desnecessárias.

4.2. Diagnóstico laboratorial

A dosagem sérica de C4 constitui o exame de triagem para o diagnóstico laboratorial do AEH. Na maioria dos indivíduos com AEH por deficiência de C1INH, tipos I e II, o C4 está diminuído no plasma. Contudo, aproximadamente 5% dos indivíduos podem apresentar níveis normais de C4^{27,34}. Caso o resultado seja normal e mantenha-se a suspeita diagnóstica de AEH, devido a presença de sinais e sintomas da doença, recomenda-se repetir a dosagem de C4 durante uma crise. Invariavelmente o C4 encontra-se diminuído em situação de crises de angioedema^{27,34}. Se o nível de C4 estiver diminuído, recomenda-se a dosagem quantitativa do inibidor de C1 esterase. Se a concentração estiver normal, deve ser realizada sua avaliação funcional^{25,27}.

A maioria dos indivíduos, cerca de 85%, apresenta dosagem de C1-INH abaixo de 50% da faixa de normalidade, o que estabelece o diagnóstico de AEH por deficiência de C1-INH do tipo I³⁵. A avaliação quantitativa da C1-INH é realizada por imunodifusão radial ou turbidimetria/nefelometria. Quando a concentração de C1-INH for normal ou mesmo alta, o teste funcional de C1-INH (avaliação qualitativa) é essencial para confirmação diagnóstica de AEH do tipo II.

O diagnóstico de AEH por deficiência de C1-INH do tipo II é caracterizado pela redução de menos de 50% da atividade funcional da C1-INH²². As avaliações quantitativa e funcional da C1-INH não estão amplamente disponíveis, sendo realizadas apenas em laboratórios especializados. O processamento e manuseio da amostra deve seguir critérios rigorosos de boas práticas de ensaios laboratoriais, ou seja, o material deve ser coletado no laboratório e a separação do plasma ou soro deve ser realizada em até duas horas após a coleta. Caso o exame não seja realizado de imediato, o material deverá ser armazenado no freezer (-80°C a -20°C). As proteínas do sistema do complemento são termolábeis, podendo ocorrer sua degradação e o consumo dos seus componentes com muita facilidade^{27,36}. Desta forma, resultados falso-positivos são possíveis, principalmente quando relacionado à deficiência funcional. Por isso, recomenda-se a realização de ao menos dois exames, com coletas em dias diferentes^{27,37,38}.

Diante de dosagens baixas de C4 e C1-INH, sem história familiar de AEH e com sintomas de aparecimento tardio, deve-se dosar C1q como diagnóstico diferencial do angioedema adquirido com deficiência C1-INH (AEA-C1INH), cujo valor está reduzido em 70% dos casos³⁹.

Os níveis séricos de C4 e de C1-INH, assim como a atividade funcional de C1-INH, podem ser fisiologicamente diminuídos nas crianças com menos de 1 ano de idade⁴⁰⁻⁴². As concentrações séricas de C1-INH atingem os níveis similares a referência de adultos entre os 6 meses e 12 meses de idade. As concentrações séricas de C4 alcançam níveis similares a referência de adultos entre os 2 anos e 3 anos de idade⁴³. Por esse motivo, ao contrário do que ocorre em adultos, o C4 não é uma ferramenta de triagem acurada para diagnosticar AEH por deficiência de C1-INH em crianças menores de 12 meses⁴⁰. Devido à variabilidade dos níveis de C1-INH nessa faixa etária, resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer, sendo indicado o estudo genético. Na impossibilidade de realização da análise genética,

toda criança menor de 1 ano de idade, com história familiar de AEH por deficiência de C1-INH, mesmo que assintomática, deve ser considerada como tendo AEH por deficiência de C1-INH até o diagnóstico definitivo.

4.2.1. Diagnóstico genético

A análise genético-molecular não é necessária para estabelecer o diagnóstico de AEH, mas pode ser útil nos casos em que os exames bioquímicos são inconclusivos, como ocorre em recém-nascidos e crianças menores de um ano⁴⁰. O principal método de detecção de mutações do gene *SERPING1* é o sequenciamento clássico de Sanger⁴⁴.

Por ser uma doença com herança autossômica dominante, deve-se investigar sua presença em todos os parentes em primeiro grau do indivíduo com AEH, mesmo que assintomáticos⁴⁵. Os pacientes e familiares devem receber orientação sobre o padrão de herança da doença e aconselhamento genético.

Com o objetivo de uniformizar o diagnóstico de AEH, critérios têm sido propostos (**Quadro 1**). Alguns critérios apontam forte indício da doença, sem serem necessários para o diagnóstico de AEH, sendo denominados critérios de diagnóstico de suporte³⁵.

Quadro 1. Critérios para diagnóstico do angioedema hereditário por deficiência da C1-INH.

| CLASSIFICAÇÃO | CRITÉRIO |
|---------------|--|
| REQUERIDO | História de angioedema recorrente na ausência de urticas, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema. |
| REQUERIDO | C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (menor que 50% do valor de referência considerado normal). |
| REQUERIDO | Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados durante crise de angioedema). |
| SUORTE | Detecção de uma variante patogênica no gene <i>SERPING1</i> História familiar de angioedema recorrente Aparecimento dos sintomas antes dos 40 anos de idade. |

Adaptado de: Busse PJ *et al.*³⁵

4.3. Diagnóstico diferencial

O AEH deve ser diferenciado do angioedema sem urticas mediado por mastócitos (AE-MC), previamente denominado histaminérgico e do angioedema adquirido com deficiência de inibidor de C1 (AEA-C1INH), mediado por bradicinina (AE-BK), do AEA-C1INH e angioedema induzido por medicamentos, para orientar o tratamento correto⁴⁶⁻⁴⁸.

O AE-MC é o mais frequente, de evolução rápida e geralmente associado com urticas, podendo ser agudo ou crônico. O AE-MC agudo pode ser alérgico ou decorrente de outros fatores desencadeantes, como infecções ou uso de medicamentos (anti-inflamatórios não esteroidais). O AE-MC crônico tem mecanismo autoimune ou idiopático, semelhante à urticária crônica espontânea (UCE). Este tipo de angioedema, portanto, responde bem à terapia convencional com os anti-histamínicos, corticoides ou epinefrina^{39,48,49}.

O AE-BK pode ocorrer por deficiência do inibidor de C1-INH ou ser induzido por medicamentos. O angioedema adquirido por deficiência de C1-INH é uma condição muito rara e ocorre em pacientes sem história familiar de angioedema. O início dos sintomas é tardio, após a 3ª década ou 4ª década de vida. Nesses pacientes, a deficiência de C1-INH decorre de autoanticorpos (anticorpos anti-C1INH) ou pelo seu consumo aumentado em doenças linfoproliferativas ou autoimunes adjacentes^{39,49}. Laboratorialmente, há redução quantitativa e funcional do inibidor C1-INH e diminuição da fração C4 do complemento, diferenciando-se do AEH com deficiência de C1-INH por apresentar também diminuição do C1q sérico em 70% dos casos³⁹. O AE-BK não responde ao tratamento com anti-histamínicos, corticoides ou adrenalina e o risco de morte é 45 vezes maior que o do mediado por mastócito⁵⁰.

No angioedema induzido por medicamentos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) podem diminuir o catabolismo da bradicinina, com consequente elevação dos níveis séricos e ocasionar angioedema (AEA-iECA)⁵¹. Os iECA mais relacionados à ocorrência de angioedema são o captopril, o maleato de enalapril e o lisinopril⁵². As crises podem ocorrer independentemente do tempo de uso. Com menor frequência, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) têm sido descritos como desencadeantes de angioedema, o que é mediado

pelo mesmo mecanismo da bradicinina⁵³. Os hipoglicemiantes orais do grupo das gliptinas (fosfato de sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, benzoato de alogliptina e linagliptina), utilizados no tratamento do diabetes melito tipo 2, também são potenciais desencadeantes de angioedema. No angioedema induzido por medicamentos, os exames laboratoriais são normais.

O **Quadro 2** resume os tipos de angioedema.

Relatório preliminar

Quadro 2. Principais características dos diferentes tipos de angioedema

| CARACTERÍSTICAS | AEH-C1INH | AEH-nC1INH | AEA-C1INH | AE POR MEDICAMENTOS | AE-MC/H |
|--|--|--|--|---|---|
| QUADRO CLÍNICO | AEH sem urticas. Cólicas abdominais. Início dos sintomas na 1ª ou 2ª décadas de vida. Com 3 a 5 dias de duração. | AEH sem urticas. Cólicas abdominais. Início dos sintomas clínicos na vida adulta. Com 3 a 5 dias de duração. | AEA sem urticas. Início dos sintomas clínicos após a 4ª década. Associação com autoanticorpos, doenças linfoproliferativas ou autoimunes. Com 3 a 5 dias de duração. | AEA sem urticas. Início dos sintomas, geralmente, após a 4ª década. Com 12 a 48 horas de duração. | AEA usualmente associado à urticas. Sem dor abdominal. 24 a 48 horas de duração. Histamina e outros mediadores mastocitários. |
| MEDIADOR | BK | BK em alguns tipos | BK | BK | |
| HISTÓRIA FAMILIAR/HEREDITARIEDADE | Presente. Autossômica dominante/de novo | Presente. Autossômica dominante/de novo | - | - | - |
| EDEMA DE LARINGE | ++ | ++ | ++ | ++ | - |
| EDEMA ISOLADO DE LÍNGUA | - | + | - | ++ | - |
| DESENCADEADORES | Trauma, infecções, iECA, estresse, estrógenos, | Estrógenos, gravidez, iECA | Sem desencadeador óbvio | iECA, gliptinas | Nenhum/AINEs |
| PRÓDROMOS | Eritema marginatum/ outros | "equimose" | - | - | - |
| EXAMES LABORATORIAIS | C4 baixo, C1-INH em quantidade baixa (AEH tipo I) /função baixa (AEH tipo II), genético | Normais, genético-molecular | C4 baixo, C1-INH quantidade baixa/função baixa, C1q baixo | Normais | Normais |

Legenda: AEH-C1INH, angioedema hereditário por deficiência da C1-INH; AEH, angioedema hereditário; BK, bradicinina; iECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; C1-INH, inibidor de C1 esterase; AEH-nC1INH, angioedema hereditário com C1-INH normal; AEA-C1INH, angioedema adquirido com deficiência da C1-INH; AEA, angioedema adquirido; AE, angioedema; AEA-Mast/H, angioedema induzido por mediadores mastocitários/histaminérgico; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado de Buense *et al* ⁵⁴.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos neste protocolo todos os indivíduos que apresentarem diagnóstico confirmado de AEH por deficiência de C1-INH.

Para a profilaxia de longo prazo com danazol, serão incluídos os pacientes após a fase da puberdade.

Para o uso de inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano, adicionalmente, o paciente deve ser sintomático e estar em crise, com uso restrito hospitalar.

Para o uso de acetato de icatibanto, adicionalmente, o paciente deve ser sintomático, estar em crise e ter idade igual ou superior a 2 anos, com uso restrito hospitalar.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

Em relação ao danazol, serão excluídos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo^{2,3,17}:

- Sangramento vaginal anormal ainda não diagnosticado;
- Insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves;
- Gravidez ou lactação, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos androgênicos no sexo feminino;
- Porfiria;
- Tumor dependente de androgênio (neoplasia de fígado ou de próstata);
- História de icterícia ou *pruritus gravidarum*;
- Trombose ativa ou doença tromboembólica, histórico de ambos eventos e uso concomitante com sinvastatina;
- Pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose;
- Crianças de até 12 anos de idade.

Em relação ao uso de acetato de icatibanto, serão excluídas gestantes.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A equipe de saúde deve esclarecer o paciente e seus familiares sobre o curso da doença e sobre os fatores precipitantes ou agravantes das crises de angioedema, sendo este o primeiro passo para o tratamento bem-sucedido do AEH. Essas orientações auxiliarão as tomadas de decisões para que pacientes e familiares tenham uma melhor qualidade de vida²⁵. A informação compartilhada com o paciente deve ser imparcial e equilibrada, incluindo os motivos pelos quais ele deve utilizar ou não determinado tratamento⁵⁵. Na infância, são necessárias também orientações aos professores, cuidadores, médicos da família e pediatras.

Deve ser fornecido um plano por escrito das ações em caso de crise de angioedema, para toda a família. É recomendada a elaboração de um cartão de identificação com as orientações e os telefones de contato da equipe de assistência médica. O apoio psicossocial também deve ser oferecido e, com esse propósito, o grupo de pacientes pode atuar positivamente⁵⁶.

Além disso, a possibilidade de aconselhamento genético prover informações ao indivíduo e familiares acerca do diagnóstico, causa, evolução e riscos de recorrência de determinada doença ou condição genética, visando a medidas preventivas primárias, secundárias e terciárias, conferindo maior esclarecimento para as famílias afetadas, sem perder de vista a autonomia reprodutiva dos indivíduos e respeitando valores éticos, culturais e religiosos.

7.1. Tratamento não medicamentoso

7.1.1. Prevenção primária

A prevenção primária consiste na identificação e, se possível, redução ou eliminação dos fatores desencadeantes de crises de angioedema. A prática de atividades físicas, esportes e *hobbies* não deve ser abolida, mas devem ser evitadas aquelas com maiores chances de traumas mecânicos ao organismo.

O acompanhamento odontológico regular é fundamental para evitar extrações dentárias e procedimentos invasivos que são gatilhos importantes de crises de angioedema graves e, potencialmente, fatais⁵⁶.

Como as infecções são também fatores desencadeantes importantes, a imunoprofilaxia com vacinas está indicada⁵⁶. O AEH está classificado como imunodeficiência primária, ou seja, erro inato da imunidade (CID 10: D84.1 - Defeito no sistema complemento) e, portanto, os pacientes podem ter acesso ao esquema vacinal disponível nos Centros de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) do Ministério da Saúde⁵⁷.

A vacinação contra influenza deve ser indicada anualmente, já que infecções respiratórias podem desencadear crises de angioedema. A vacinação contra hepatite A e hepatite B também está indicada para diminuir a chance de infecções e pelo risco de transmissão do vírus da hepatite B por hemoderivados, os quais podem ser utilizados no tratamento de crises de angioedema. Recomenda-se a realização de sorologia para hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana (HIV), principalmente em pacientes que utilizaram hemoderivados. A vacinação contra COVID-19 deve ser realizada, embora existam relatos de crises de angioedema após a vacinação^{27,56,58}. As infecções, quando presentes, devem ser prontamente tratadas.

Quando o estresse mental é identificado como fator precipitante de crises de angioedema, a necessidade de tratamento psicoterápico ou medicamentoso deve ser avaliada⁵⁹.

Os pacientes devem ser orientados a evitar medicamentos que podem precipitar crises de angioedema. Os medicamentos que comumente agravam ou prolongam o quadro clínico de angioedema são os iECA, os estrogênios e alguns hipoglicemiantes orais⁶⁰.

Os iECA são medicamentos usados para tratamento da hipertensão arterial, da insuficiência cardíaca e de outras doenças cardíacas e renais e devem ser evitados por aumentarem a meia vida da bradicinina²¹. Esse grupo de medicamentos inclui captopril, cilzapril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril e trandolapril. Quando o paciente tem angioedema desencadeado por iECA, todos os medicamentos desta classe farmacêutica agravarão o seu quadro clínico. Portanto, todos os iECA são contraindicados em pacientes com AEH.

Com menor frequência e por mecanismo desconhecido, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) têm sido descritos como desencadeantes

de angioedema mediado por BK⁵³ e, dessa forma, têm o potencial de agravar o quadro clínico do AEH. Os BRA incluem candesartana, irbesartana, losartana, olmesartana, telmisartana e valsartana. No entanto, não há dados na literatura que apontem uma contraindicação absoluta dos BRA nos pacientes com AEH e, em casos de indicação médica precisa, devem ser preferidos em comparação aos iECA.

Medicamentos contendo estrogênios, como anovulatórios orais e terapias de reposição hormonal durante a menopausa, não devem ser utilizados, sendo preferíveis os contraceptivos de progesterona⁵⁶. Como a classe das gliptinas diminui o catabolismo da BK, seu uso pode agravar o quadro clínico do AEH e deve ser evitado⁶¹. Os inibidores da proteína intracelular mTOR, como everolimo e tacrolimo, também devem ser evitados pelo risco de desencadearem crises de angioedema⁶².

7.2. Tratamento medicamentoso

O objetivo do tratamento é alcançar o controle completo da doença, normalizando a vida dos pacientes^{56,63}, reduzindo significativamente as ocorrências de crises de angioedema e permitindo a muitos pacientes o controle total dos sintomas. Assim, o tratamento do AEH por deficiência de C1-INH pode ser dividido em:

- profilaxia a longo prazo;
- profilaxia a curto prazo; e
- tratamento das crises de angioedema.

A profilaxia a longo prazo deve ser individualizada e considerada em todos os pacientes com AEH tipos I e II, após a avaliação da atividade da doença, da qualidade de vida do paciente, da disponibilidade de recursos de saúde, da falha de tratamentos já utilizados ou da dificuldade de acesso à terapia sob demanda para o controle adequado^{56,63}.

Recomenda-se que os pacientes sejam avaliados com regularidade para verificar a eficácia e segurança da terapia adotada, assim como a resposta clínica^{64,65}. Com a finalidade de orientar o tratamento profilático ou o uso de medicamento sob demanda, é relevante considerar o impacto da doença na rotina do paciente^{66,67}. Nesse sentido, dados sobre resultados relatados pelo paciente sobre qualidade de

vida, atividade da doença ou o estado de controle clínico e sintomas são importantes. Os pacientes devem ser questionados periodicamente quanto aspectos físicos e saúde, estigmas relacionados à doença, aspectos sociais e emocionais, preocupação com reprodução e filhos, controle percebido sobre a doença, saúde mental e dificuldades no tratamento⁶⁸; capacidade funcional, fadiga, medo e alimentação, estado geral de saúde^{63,69}; presença ou ausência de sintomas nas últimas 24 horas⁷⁰; frequência das crises, imprevisibilidade da doença e tratamento⁷¹.

7.2.1. Profilaxia a longo prazo

A indicação de profilaxia a longo prazo deve ser estabelecida considerando-se diversos fatores, como a frequência e a gravidade das crises, a habilidade de atingir o controle clínico com a terapia sob demanda, a avaliação da qualidade de vida, a associação do AEH com outras comorbidades, o acesso às opções de tratamento, os recursos do sistema de saúde e a preferência do paciente.

Um estudo americano controlado de pacientes com AEH tipo I e II e uso de andrógenos verificou que este tratamento diminuiu significativamente a frequência e a gravidade das crises de angioedema, o número de atendimentos no posto de saúde por ano, as internações hospitalares pela doença e os dias de uso de medicamentos analgésicos. Entretanto, 29% dos pacientes continuou com crises frequentes (mais de 12 ao ano). Cerca de 86% relatou pelo menos um evento adverso⁷². Outros relatos da maioria dos pacientes apontaram melhora significativa da frequência das crises de angioedema comparado ao placebo, mas com eventos adversos, dependentes da dose e da resposta individual⁷³⁻⁷⁶.

A alternativa terapêutica disponível no SUS para a profilaxia de longo prazo é o danazol, na dose máxima diária de 200 mg, devido aos seus eventos adversos⁷⁷. Seu uso pode causar ganho de peso, cefaleia, mialgia, depressão, acne, hipertensão arterial e alteração da libido. Em mulheres, pode causar distúrbios menstruais, como amenorreia, e hirsutismo⁷⁸⁻⁸⁰. Os andrógenos podem levar à virilização do feto feminino e são, portanto, absolutamente contraindicados durante a gravidez⁸¹. Em crianças e adolescentes, a terapia com andrógenos pode interferir no crescimento natural e no processo de maturação, podendo ser utilizada após a puberdade⁴⁰.

Além disso, os andrógenos podem interagir com outros medicamentos, como estatinas e antidepressivos^{74,80}.

As evidências para uso profilático de inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, como ácido épsilon aminocapróico e ácido tranexâmico, são metodologicamente limitadas e com baixo nível de resposta^{56,82-84}, portanto este Protocolo não recomenda seu uso. Há relatos de efeitos positivos do ácido tranexâmico *versus* nenhum tratamento, mas as diretrizes mais recentes não incluem esse medicamento entre as alternativas para tratamento profilático da AEH²⁷.

O uso do inibidor da C1 esterase derivado de plasma humano por via subcutânea foi avaliado para profilaxia de crises de AEH e não recomendado pela Conitec, não sendo incorporado ao SUS (Portaria SECTICS/MS nº 70/2023). O lanadelumabe também foi avaliado para tratamento de profilaxia pela Conitec e não incorporado ao SUS. Assim, seu uso não é recomendado por este Protocolo^{85,86}. O bertralstate, inibidor de caliceína oral, teve registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. No entanto, como sua incorporação ao SUS ainda não foi avaliada, este Protocolo não recomenda o seu uso.

7.2.2. Profilaxia a curto prazo

Como certos procedimentos podem precipitar crises de angioedema, a profilaxia a curto prazo é necessária⁸⁷. Procedimentos em região cérvico-facial, como endoscopias, intubação orotraqueal e os odontológicos mais invasivos, têm maior risco^{88,89}. Devido à imprevisibilidade das crises de angioedema, recomenda-se que medidas profiláticas sejam adotadas de forma individualizada²⁵.

Para a profilaxia a curto prazo das crises de angioedema pode-se utilizar o danazol, via oral, em dose de 2,5 mg/kg/dia a 10 mg/kg/dia, dividida em 3 doses, até a dose máxima de 600 mg/dia. O andrógeno deve ser iniciado de 5 dias a 7 dias antes do procedimento e mantido após 2 dias a 3 dias^{25,90}. Além disso, essa profilaxia pode ser feita com a transfusão de plasma fresco, na dose de 10 ml/kg (2 U a 4 U para um adulto). Importante lembrar que o plasma contém, não somente o inibidor de C1, mas também o substrato onde a protease atua.

O parto normal não tem sido associado a desencadeamentos de crises de angioedema em pacientes com deficiência de C1-INH e, portanto, o uso de plasma fresco não é recomendado como obrigatório⁹¹.

7.2.2.1. Tratamento das crises de angioedema

Quando as crises de angioedema envolvem as vias aéreas superiores, isso pode resultar em asfixia. A mortalidade chega a aproximadamente 30% dos casos, sem o tratamento adequado^{92,93}. As crises que acometem a face são desfigurantes. As crises abdominais são dolorosas e debilitantes, podendo ser diagnosticadas erroneamente como abdômen agudo e incorrer em cirurgias desnecessárias³⁴. Crises periféricas, como os das mãos ou dos pés, trazem menor risco de mortalidade, mas resultam em comprometimento de função. Desta forma, é necessário o tratamento das crises de angioedema o mais breve possível, para uma resposta ao tratamento mais eficaz^{27,37,94,95}.

Na emergência, o primeiro passo da abordagem ao paciente em crise de angioedema acometendo as vias respiratórias superiores, língua ou úvula é manter a via aérea pérvia. A intubação orotraqueal (IOT) não pode ser postergada, pois a realização do procedimento pode se tornar difícil. Assim, não se deve esperar a queda de saturação de oxigênio, pelo risco de a asfixia ocorrer quando a obstrução se estabelecer. A monitorização em sala de emergência está indicada e, em casos de hipotensão ou desidratação, a reposição de fluidos deve ser aplicada. Para as crises abdominais graves, está indicado tratamento sintomático com administração de fluidos, antieméticos e analgésicos, além da terapia específica. Podem ser necessários antiespasmódicos e narcóticos para tratar a dor intensa^{37,47,96}.

Importante ressaltar que essas crises de angioedema não respondem ao tratamento com epinefrina, anti-histamínicos ou corticoides, já que o mecanismo envolvido é mediado por bradicinina⁴⁷.

Dois medicamentos são recomendados na primeira linha de tratamento das crises de AEH, a serem utilizados sob demanda, em ambiente hospitalar: o inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano e o acetato de icatibanto^{21,37}. O inibidor de C1 derivado de plasma humano pode ser administrado em grávidas quando necessário, e o plasma fresco pode ser utilizado quando não houver disponibilidade dos medicamentos de primeira linha, com as restrições previamente mencionadas.

O acetato de icatibanto, antagonista seletivo do receptor tipo II da bradicinina, está aprovado, no âmbito do SUS, para o tratamento de crises de AEH tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar, e deve ser utilizado em pacientes a partir dos 2 anos de idade.

O estudo observacional multicêntrico IOS (*Icatibant Outcome Survey*) demonstrou melhor resposta nos tratamentos mais precoces, ou seja, com resposta mais rápida, e a segurança do acetato de icatibanto⁹⁷⁻⁹⁹. A maioria das crises de AEH foi tratada eficazmente com uma injeção de acetato de icatibanto; e 20% das crises necessitaram de mais de 1 dose de acetato de icatibanto¹⁰⁰. A maioria dos pacientes que apresentou eventos adversos com o tratamento com acetato de icatibanto relatou reações transitórias, leves a moderadas, no local da injeção¹⁰¹.

O inibidor de C1 derivado de plasma humano para uso intravenoso tem sido usado no tratamento das crises de AEH, e é indicado no âmbito do SUS, para o tratamento de crises de AEH tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar. Em 1980, um estudo definiu 1 unidade de C1-INH como sendo a quantidade de C1-INH encontrada em 1 mL de plasma e, ainda hoje, essa é a terminologia utilizada¹⁰². O uso do inibidor de C1 derivado de plasma humano na dose de 25 U/kg apresentou melhora de 38 de 55 crises (69%) dentro de 30 minutos após a infusão, *versus* 1 de 49 (2%) das crises tratadas com placebo. Os pacientes não apresentaram eventos adversos graves de curto prazo ao receber o inibidor de C1 derivado de plasma humano, e foram monitorados por até 4 anos, sem que ninguém desenvolvesse infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C¹⁰³. Pacientes alemães com crises de edema laríngeo, usando de 500 U a 1.000 U de C1-INH apresentaram uma melhora em média de 42,2 minutos e duração de sintomas de $15,3 \pm 9,3$ horas, significativamente mais curto que os pacientes que não receberam concentrado de inibidor de C1 (duração dos sintomas de $100,8 \pm 26,2$ horas)¹⁰⁴.

Uma análise retrospectiva de pacientes com crises abdominais apontou que a dose habitual de tratamento com concentrado de inibidor de C1 foi de 500 U. Doses mais altas foram necessárias para casos sem resposta clínica ou para pacientes com peso superior a 80 kg, sendo aplicado 1.000 U de concentrado de inibidor de C1. Este estudo comprovou a eficácia do tratamento com inibidor de C1, a melhor resposta quando administrado precocemente e a ausência de transmissão de agentes infecciosos. Os únicos eventos adversos foram desmaios, vertigens, dores de

cabeça, rosto avermelhado, sensação de calor ou frio, parestesias, resfriado, febre e calafrios em um pequeno grupo de pacientes¹⁰⁵.

O estudo IMPACT 1 (*International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trials*) envolveu pacientes com crises agudas de AEH e observou que o tempo desde a infusão do tratamento até o início da melhora foi significativamente menor no grupo tratado com 20 U/kg de inibidor de C1 (mediana de tempo de 30 minutos), comparado ao placebo (mediana de tempo de 90 minutos). O grupo tratado com infusão de 10 U/kg de inibidor de C1 não foi significativamente menor (70 minutos). Não houve relato de soroconversão viral após administração de inibidor de C1. Foram relatados apenas eventos adversos menores, mais comuns no grupo placebo^{106,107}. No estudo IMPACT 2, indivíduos tratados para episódios de crises agudas de AEHO com 20 U/kg de inibidor de C1 apresentaram tempo médio até o início do alívio dos sintomas para qualquer tipo de crise de 30 minutos, após a administração do medicamento¹⁰⁸.

Uma outra opção terapêutica, o medicamento ecalantide não possui registro no Brasil e, portanto, seu uso não é recomendado por este Protocolo.

7.2.3. Medicamentos

- Acetato de icatibanto: solução injetável de 10 mg/mL;
- Danazol: cápsulas de 100 mg e 200 mg;
- Inibidor do C1 esterase derivado de plasma humano: pó para solução injetável de 500 UI.

7.2.4. Esquemas de administração

- Danazol: para profilaxia a longo prazo, 100 mg a 200 mg por dia, por via oral, sendo a dose máxima de 200 mg/dia. Para profilaxia de curto prazo, dose de 2,5 mg/kg/dia a 10 mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 600 mg/dia, com início de tratamento de 5 dias a 7 dias antes do procedimento até 2 dias a 3 dias após o procedimento que pode precipitar crises de angioedema.
- Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano: 20 UI/kg, por via intravenosa, para população adulta e pediátrica durante a crise. A dose pode ser repetida, se necessário.

- Acetato de icatibanto: para adultos deve ser administrada 30 mg, por via subcutânea. No caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda dose pode ser administrada após 6 horas. Em caso de recorrência da crise ou alívio insuficiente, uma terceira dose pode ser administrada após outras 6 horas. Não mais que 3 injeções deverão ser administradas em um período de 24 horas. Para crianças e adolescentes, faixa etária de 2 anos a 17 anos, a dose e o volume de injeção devem ser definidos conforme

Quadro 3.

Quadro 3. Volume de administração de acetato de icatibanto para crianças e adolescentes

| Peso Corporal | Dose (Volume a ser administrado) |
|---------------|----------------------------------|
| 12 kg a 25 kg | 10 mg (1,0 mL) |
| 26 kg a 40 kg | 15 mg (1,5 mL) |
| 41 kg a 50 kg | 20 mg (2,0 mL) |
| 51 kg a 65 kg | 25 mg (2,5 mL) |
| > 65 kg | 30 mg (3,0 mL) |

7.2.5. Tempo de tratamento e critérios de interrupção

O tratamento de profilaxia a longo prazo deve ser avaliado e monitorado a cada consulta. A menor dose do medicamento deve ser estabelecida para o controle dos sintomas clínicos e minimização dos eventos adversos. Na presença de tumores hepáticos, o tratamento deve ser interrompido. O danazol deve ser interrompido na eventualidade de qualquer reação adversa clinicamente significativa, particularmente em caso de: virilização, edema papilar, cefaleia, distúrbios visuais ou outros sinais ou sintomas de pressão intracraniana aumentada, icterícia ou qualquer indicação de distúrbio hepático importante; trombose ou tromboembolismo.

Em relação ao uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano, em caso de suspeita de hipersensibilidade, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente, e deve ser iniciado o tratamento adequado. Os

sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade podem incluir erupção cutânea, urticária generalizada, aperto no peito, chiado, hipotensão ou anafilaxia durante ou após a administração do medicamento. As medidas terapêuticas dependem do tipo e da gravidade dos efeitos indesejáveis.

7.2.6. Benefícios esperados

- Controle clínico e redução do número e da gravidade das crises;
- Melhora da qualidade de vida.

7.3. Tratamento em populações específicas

7.3.1. Gestação e parto

Para mulheres com AEH, o efeito da gestação é variável: pode melhorar, piorar ou não ter efeito nenhum no curso da doença^{91,109}. A frequência de crises durante gestações anteriores não prevê o curso dos eventos em gestações seguintes¹¹⁰. O aumento nas concentrações de estrogênios e hormônios prolactogênicos placentários está associado a crises de edema mais frequentes¹¹¹. Pacientes grávidas com AEH devem ser monitoradas por um especialista em conjunto com obstetras.

Por razões éticas, inexistem dados oriundos de ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a segurança dos medicamentos usados para tratar pacientes grávidas com AEH. A terapia androgênica com danazol é contraindicada durante a gravidez. Os andrógenos podem atravessar a placenta e levar à virilização dos fetos femininos¹¹². Pacientes do sexo feminino, em uso de profilaxia com andrógenos atenuados, ainda podem ovular e devem ser informadas de que a concepção é possível. Portanto, mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos contraceptivos adicionais⁹¹. Como mencionado anteriormente, o plasma fresco pode ser utilizado no tratamento das crises durante a gestação, quando o inibidor de C1 derivado de plasma humano não estiver disponível. Não há contra indicação do uso de inibidor de C1 derivado de plasma humano por via endovenosa em caso de crise durante a amamentação, e o acetato de icatibanto pode ser administrado respeitando-se um intervalo de 4 horas para a amamentação após sua

aplicação. A amamentação deve ser interrompida antes da introdução dos andrógenos¹¹³.

7.3.2. Crianças e Adolescentes

Para tratamento das crises de AEH em pediatria, estão disponíveis o inibidor de C1 derivado de plasma humano, que pode ser utilizado desde o nascimento, e o acetato de icatibanto, após os 2 anos. As diretrizes clínicas recomendam o tratamento de todas as crises de angioedema o mais precocemente possível. Entretanto, cabe destacar que as crises que afetam as extremidades são de menor risco.

A dose recomendada para o tratamento de uma crise aguda com inibidor de C1 derivado de plasma humano é de 20 UI/kg por via intravenosa, o mais cedo possível, ao primeiro sinal de crise. A dose proposta para o acetato de icatibanto é calculada de acordo com o peso e a resposta clínica foi semelhante à do adulto ^{114,115}.

8. MONITORAMENTO

O paciente deve ser acompanhado, recomendando-se consultas regulares. Para obter dados mais objetivos, o uso de questionários é importante. Destaca-se que os questionários *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL), *Angioedema Control Test* (AECT) e *Angioedema Activity Score* (AAS), com tradução para o português, estão disponíveis para uso não comercial e podem ser aplicados a cada consulta, dada a facilidade de preenchimento pelo paciente¹¹⁶⁻¹¹⁸.

O uso de danazol deve ser monitorado devido aos eventos adversos relacionados à sua ação andrógena, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual e acúmulo de gordura, entre outros, os quais devem ser acompanhados. Também devem ser avaliados os níveis de hematócrito, hemoglobina, Aspartato Aminotransferase/ Transaminase Glutâmica Oxaloacética (AST/TGO), Alanina Aminotransferase/ Transaminase Glutâmica Pirúvica (ALT/TGP), fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídeos e realizado exame qualitativo de urina a cada 6 meses⁵². A maioria das alterações bioquímicas

associadas é dependente de dose. Inexiste evidência, a longo prazo, de aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares ou de complicações ateroscleróticas em pacientes tratados com o danazol. Sugere-se a realização de ultrassonografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular. Essas complicações são raras, mesmo com o uso de baixas doses de danazol, nem sempre precedidas por história de doença hepática ou de alteração de testes de função hepática^{52,53}.

A diminuição da dose efetiva de danazol deve ser sempre almejada. Considerando sua farmacologia, suas interações e seus reações adversas conhecidas, danazol deve ser utilizado com cuidado em caso de doença renal ou hepática, hipertensão e doenças cardiovasculares, qualquer situação que pode ser exacerbada pela retenção de líquidos, diabetes mellitus, policitemia, epilepsia, distúrbios das lipoproteínas, história de reação androgênica intensa ou persistente sob tratamento com esteróides gonadais, enxaqueca. Aconselha-se controle clínico cuidadoso em todas as pacientes. Para tratamentos prolongados (mais de 6 meses) ou conduta repetida do tratamento, é recomendada ultrassonografia hepática bianual. Os riscos de exposição prolongada a esteroides 17-alquilados, incluindo adenomas hepáticos benignos, hiperplasia nodular focal hepatocelular, peliose hepática e carcinoma hepático devem ser considerados ao se utilizar o danazol. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. O tratamento com danazol pode interferir com a dosagem de testosterona ou proteínas plasmáticas. Em relação as interações medicamentosas, o danazol pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina e alterar a resposta a esse medicamento e à fenitoína. A interação similar com fenobarbital é provável. O danazol pode provocar resistência à insulina; potencializar a ação da varfarina; reduzir a eficácia de medicamentos anti-hipertensivos; interagir com ciclosporina e tacrolimo, levando a um aumento da toxicidade renal desses medicamentos; provavelmente provoca interações com esteroides gonadais; pode aumentar a resposta calcêmica ao alfacalcidol em pacientes com hipoparatiroidismo primário; e o risco de miopatia e rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de danazol com estatinas metabolizadas pela CYP3A4. Danazol não deve ser

ingerido juntamente com bebidas alcóolicas. Na maioria dos casos, os efeitos colaterais com danazol são previsíveis e reversíveis, e reações sérias são raras.

Em relação ao uso do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano, os pacientes com edema de laringe exigem um acompanhamento cuidadoso especial com pronto tratamento de emergência. Eventos trombóticos têm sido relatados após o tratamento de AEH, para a dose recomendada de inibidor de C1 esterase humano. Os pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para eventos trombóticos devem ser monitorados de perto. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. A reação adversa mais grave relatada em pacientes que receberam inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano foi o aumento da gravidade de dor. Além disso, a reação adversa mais comum relatada, foi disgeusia.

O acetato de icatibanto é contraindicado para menores de 2 anos de idade e em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes. Deve-se tomar cuidado, portanto, na administração de icatibanto em pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda ou angina pectoris instável, e em pacientes nas semanas seguintes a um acidente vascular cerebral. Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo o sistema CYP450. Os inibidores da ECA são contraindicados em pacientes com AEH devido ao possível aumento dos níveis de bradicinina. Quase todos os indivíduos tratados com icatibanto subcutâneo em estudos clínicos desenvolveram reações no local de injeção (caracterizadas por irritação cutânea, edema, dor, prurido, eritema, sensação de ardência). Estas reações foram geralmente de gravidade leve a moderada, temporárias e se resolveram sem intervenção adicional.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento clínico, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com AEH devem ser atendidos em serviços ou centros especializados para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Pacientes com suspeita de AEH devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com AEH deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos

e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11. REFERÊNCIAS

1. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of Disease. *Allergy Asthma Proc* 41:S8–S13, 2020; doi: 10.2500/aap.2020.41.200050
2. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:353–361
3. Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. *UpToDate.* 2022.
4. Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S18–S21. doi: 10.2500/aap.2020.41.200065. PMID: 33109320
5. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213–7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1. PMID: 10963200
6. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 343:1286–1289
7. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28601681
8. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018 Feb;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270. Epub 2017 Sep 7. Erratum in: *Allergy.* 2018 Dec;73(12):2412. PMID: 28795768.

9. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2479-2481. doi: 10.1111/all.13869. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31087670.
10. Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, Intrieri M, Petraroli A, Maffione AB, Spadaro G, Santacroce R, Margaglione M. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2989-2992. doi: 10.1111/all.14454. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32542751.
11. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, Meinke P. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Oct;148(4):1041-1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33508266.
12. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2479-2481.
13. Wedner HJ. Hereditary angioedema: Pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:S14–S17
14. Lumry WR, Settupane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of Disease. *Allergy Asthma Proc* 41:S8–S13, 2020; doi: 10.2500/aap.2020.41.200050.
15. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzke A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 4;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5. PMID: 29728119; PMCID: PMC5935942.
16. Veronez CL, Mendes AR, Leite CS, Gomes CP, Grumach AS, Pesqueredo JB. The Panorama of Primary Angioedema in the Brazilian Population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021; 9(6):2293-2304.e5
17. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case Reports Immunol*. 2015;2015:925861. doi: 10.1155/2015/925861. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26339513; PMCID: PMC4538593.
18. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, Campos RA, Motta AA, Toledo E, Grumach AS, Valle SO. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 Apr 9;19:eRW5498. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5498. PMID: 33852678; PMCID: PMC8020838.
19. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma. Clin Immunol*. 2013;9(1):29. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-29>
20. Grumach AS, Valle SO, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MM, Mansour E, Pinto JA, Campos RA, França AT; group interested on HAE (GINHA). Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e338-44. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04670.x. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22882421
21. Cicardi, M.; BERGAMASCHINI, L.; MARASINI, B.; BOCCASSINI, G. *et al*. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci*, 284, n. 1, p. 2-9, 1982.
22. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life,

- productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010 Sep-Oct;31(5):407-14. doi: 10.2500/aap.2010.31.3394. PMID: 20929608.
23. Christiansen SC, Wilmot J, Castaldo AJ, Zuraw BL. The US Hereditary Angioedema Association Scientific Registry: hereditary angioedema demographics, disease severity, and comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Dec;131(6):766-774.e8. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.012. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37619776
24. Christiansen, S. C.; DAVIS, D. K.; CASTALDO, A. J.; ZURAW, B. L. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*, 55, n. 10, p. 935-942, Sep 2016.
25. Campos RA, S. F., MANSOUR E, ALONSO MLO, ARRUDA LK, AUN MV ET AL. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.*, 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1400194/v6n2a03.pdf>. Acesso em: 2024.
26. Leibovich-Nassi I, Golander H, Reshef A. Prodromes predict attacks of hereditary angioedema: Results of a prospective study. *Allergy.* 2023 Feb;78(2):577-579. doi: 10.1111/all.15556. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36259763; PMCID: PMC10092815.
27. Maurer, M.; MAGERL, M.; BETSCHEL, S.; ABERER, W. *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J*, 15, n. 3, p. 100627, Mar 2022.
28. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019 Nov 25;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8. Erratum in: *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 May 6;16:33. doi: 10.1186/s13223-020-00430-4. PMID: 31788005; PMCID: PMC6878678.
29. Alonso MO.; Valle SOR.; Tórtora RP.; Grumach AS. *et al.* Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*, 59, n. 3, p. 341-344, Mar
30. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, Campos RA, Motta AA, Toledo E, Grumach AS, Valle SOR. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 Apr 9;19:eRW5498. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5498. PMID: 33852678; PMCID: PMC8020838.
31. Veronez CL, Campos RA, Constantino-Silva RN, Nicolicht P, Pesquero JB, Grumach AS. Hereditary Angioedema-Associated Acute Pancreatitis in C1-Inhibitor Deficient and Normal C1-Inhibitor Patients: Case Reports and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Apr 17;6:80. doi: 10.3389/fmed.2019.00080. PMID: 31058156; PMCID: PMC6478673
32. Craig T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S30-S34. doi: 10.2500/aap.2020.41.200058. PMID: 33109323.
33. Grumach AS, Staubach-Renz P, Villa RC, Diez-Zuluaga S, Reese I, Lumry WR. Triggers of Exacerbation in Chronic Urticaria and Recurrent Angioedema-Prevalence and Relevance. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jun;9(6):2160-2168. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.023. PMID: 34112472
34. Bernstein, J. A. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc*, 32, n. 6, p. 408-412, 2011.
35. Busse, P. J.; CHRISTIANSEN, S. C. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*, 382, n. 12, p. 1136-1148, Mar 19 2020.

36. Gompels, M. M.; LOCK, R. J.; UNSWORTH, D. J.; JOHNSTON, S. L. *et al.* Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *Br J Dermatol*, 148, n. 4, p. 719-723, Apr 2003.
37. Veronez, C. L.; GRUMACH, A. S. Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 20, n. 3, p. 253-260, Jun 2020.
38. Honda, D.; OHSAWA, I.; MANO, S.; RINNO, H. *et al.* Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Intractable Rare Dis Res*, 10, n. 1, p. 42-47, Feb 2021.
39. Zanichelli, A.; AZIN, G. M.; WU, M. A.; SUFFRITTI, C. *et al.* Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5, n. 5, p. 1307-1313, 2017.
40. Farkas, H.; MARTINEZ-SAGUER, I.; BORK, K.; BOWEN, T. *et al.* International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*, 72, n. 2, p. 300-313, Feb 2017.
41. Grumach, A. S.; CECCON, M. E.; RUTZ, R.; FERTIG, A. *et al.* Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol*, 79, n. 4, p. 276-281, Apr 2014.
42. Pedrosa, M.; PHILLIPS-ANGLES, E.; LÓPEZ-LERA, A.; LÓPEZ-TRASCASA, M. *et al.* Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol*, 36, n. 1, p. 16-18, Jan 2016.
43. Davis, C. A.; VALLOTA, E. H.; FORRISTAL, J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res*, 13, n. 9, p. 1043-1046, Sep 1979. 31
44. Germenis, A. E.; MARGAGLIONE, M.; PESQUERO, J. B.; FARKAS, H. *et al.* International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8, n. 3, p. 901-911, Mar 2020.
45. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, *et al.* WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012 Dec;5(12):182-99.
46. Bernstein, J. A.; CREMONESI, P.; HOFFMANN, T. K.; HOLLINGSWORTH, J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*, 10, n. 1, p. 15, Dec 2017.
47. Serpa, F. S.; MANSOUR, E.; AUN, M. V.; GIAVINA-BIANCHI, P. *et al.* Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einstein (Sao Paulo)*, 19, p. eRW5498, 2021.
48. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, *et al.* Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Apr 25;S0091-6749(24)00407-X. doi: 10.1016/j.jaci.2024.03.024. Epub ahead of print. PMID: 38670233.
49. Valle, S. O. R.; ALONSO, M. L. O.; DORTAS JUNIOR, S. D.; GOUDOURIS, E. S. *et al.* Acquired Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency: A Challenging Condition. *Int Arch Allergy Immunol*, 183, n. 5, p. 572-577, 2022.
50. Crochet, J.; LEPELLEY, M.; YAHIAOUI, N.; VERMOREL, C. *et al.* Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. *Clin Exp Allergy*, 49, n. 2, p. 252-254, Feb 2019.
51. Pedrosa, M.; PRIETO-GARCÍA, A.; SALA-CUNILL, A.; (CCA), S. G. F. T. S. O. B.-M. A. S. A. T. S. C. O. C. A. Management of angioedema without urticaria in the emergency department. *Ann Med*, 46, n. 8, p. 607-618, Dec 2014. 35

52. Banerji, A.; BLUMENTHAL, K. G.; LAI, K. H.; ZHOU, L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5, n. 3, p. 744-749, 2017.
53. Bas, M.; ADAMS, V.; SUVORAVA, T.; NIEHUES, T. *et al.* Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62, n. 8, p. 842-856, Aug 2007.
54. Buense, R.; MANSUR, E. Urticária. In: ATHENEU, E. (Ed.). *Diagnóstico e diagnóstico diferencial da urticária*. Brazil: Ensina LFC, Valle SR, Campos RA, Rubini NPM, 2023. v. 1, cap. 6, p. p.45-60.
55. Settupane RA, Bukstein DA, Riedl MA. Hereditary Angioedema and Shared Decision Making. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S55-S60. doi: 10.2500/aap.2020.41.200057
56. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2022;6(2): 170-196.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5ª ed., 2023. Em https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais_6a-edicao_2023.pdf
58. Fijen LM, Levi M, Cohn DM. COVID-19 Vaccination and the Risk of Swellings in Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):4156-8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.08.039
59. Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kóhalmi KV, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:692-8.
60. Ferraro MF, Arruda LK, Maia LSM, Moreno AS. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(1):6-20.
61. Scott, S. I.; ANDERSEN, M. F.; AAGAARD, L.; BUCHWALD, C. V. *et al.* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev*, 14, n. 4, p. 327-333, 2018.
62. Andersen LK, Jensen JE, Bygum A. Second episode of near-fatal angioedema in a patient treated with everolimus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):152-3.
63. Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Dec;148(6):1526-1532. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.016. Epub 2021 May 25. PMID: 34048855.
64. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019;8:212605
65. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-1802 e1792
66. Banerji A, Davis KH, Brown TM, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol: Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):600-607
67. Gomide MA, Toledo E, Valle SO, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jan;68(1):81-3

68. Prior N, Remor E, Perez-Fernandez E, Caminoa M, Gomez-Traseira C, Gay F, et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):464-73.e4
69. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and Construct Validation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98
70. Martins-Aquino B, Lacerda AE, Marcelino FC, Gonçalves-Silva B, Nunes ICC, Solé D et al. Tradução e adaptação transcultural para o idioma português (Brasil) do instrumento "Angioedema Activity Score". *Arq Asma Alerg Imunol* 2018;2(3):351-356
71. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Development of the Angioedema Control Test-A Patient-Reported Outcome Measure That Assesses Disease Control in Patients with Recurrent Angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77
72. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. Tolerability and Effectiveness of 17- α -Alkylated Androgen Therapy for Hereditary Angioedema: A Re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Sep-Oct;4(5):948-955.e15
73. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med* 1976;295:1444-8
74. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:281-288.e7
75. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Methyltestosterone therapy in hereditary angioedema. *Ann Intern Med* 1977;86:306-8
76. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-61
77. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16
78. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(3):181-18
79. Guo Y, Zhang H, Lai H, Wang H, Chong-Neto HJ, Valle SOR, Zhu R. Long-term Prophylaxis with Androgens in the management of Hereditary Angioedema (HAE) in emerging countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Nov 2;17(1):399
80. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(3):212-215).
81. Chagas K de N, Arruk VG, Andrade ME, Vasconcelos D de M, Kirschfink M, Duarte AJ et al. Angioedema hereditário: considerações sobre terapia [Therapeutic approach of hereditary angioedema]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2004 Jul-Sep;50(3):314-9).
82. Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, et al. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. *Allergol Int*. 2021 Apr;70(2):235-243.
83. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema—A systematic review. *J Cutan Immunol Allergy*. 2018;1:126-138
84. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand*. 1972;192(4):293-8.

85. Comitê. Inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário.2023. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_inibidor_c1_subcutaneo_aeh.pdf
86. CONITEC. Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário. 2021. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210712_relatorio_633_lanadelumabe_angioedema_hereditario_final.pdf
87. Grumach AS, Staubach-Renz P, Villa RC, Diez-Zuluaga S, Reese I, Lumry WR. Triggers of Exacerbation in Chronic Urticaria and Recurrent Angioedema-Prevalence and Relevance. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jun;9(6):2160-2168
88. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64
89. Aygoren-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of Angioedema Following Invasive or Surgical Procedures in HAE Type I and II - the Natural History. *Allergy* 2013;68(8):1034-9
90. Farkas H, Gyeney L, Gidfalvy E, Füst G, Varga L. The Efficacy of Short-Term Danazol Prophylaxis in Hereditary Angioedema Patients Undergoing Maxillofacial and Dental Procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):404-8
91. 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
92. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Feb;62(1):232-239
93. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692-697
94. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol: Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(3):211-215
95. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 2013;8(2), e53773
96. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, et al. Guidance for Diagnosis and Treatment of Acute Angioedema in the Emergency Department: Consensus Statement by a Panel of Italian Experts. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):85-92
97. Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A, et al. IOS Study Group. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jul;31(7):1214-1222
98. Maurer M, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2022 Sep;52(9):1048-1058
99. Grumach, AS.; Henriques, MT.; Bardou, MLD.; Pontarolli, DA.; Botha, J; Correa, M; for the IOS Brazil Study Group. - Icatibant use in Brazilian patients with hereditary

- angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *An. bras. Dermatol* 2022;97(4): 448-457
100. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A, Maurer M; IOS Investigators. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Sep-Oct;36(5):399-406
101. Hide M, Horiuchi T, Ohsawa I, Andresen I, Fukunaga A. Management of hereditary angioedema in Japan: Focus on icatibant for the treatment of acute attacks. *Allergol Int.* 2021 Jan;70(1):45-54
102. Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC, Frank MM. Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 1980 Mar 6;302(10):542-6
103. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N. Engl. J. Med.* (1996) 334 (25): 1630 -1634
104. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001 Mar 12;161(5):714-8
105. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Treatment with C1-inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion*, 2005; 45:1774-84
106. Bernstein JA, Levy R, Wasserman RL, et al. Treatment of acute abdominal and facial attacks of hereditary angioedema (HAE) with human C1 esterase inhibitor (C1-INH): results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase I/II Study (I.M.P.A.C.T.1) [abstract]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121:795
107. Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Oct;4(5):975-82
108. Craig TJ, Wassermann RL, Levy R, et al. C1-esterase inhibitor (C1-INH) – standard of care for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema (HAE): Initial results of an ongoing, prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T. 2) (Abstract Only). *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121:S98-9.
109. Geng B, Riedl MA. HAE update: special considerations in the female patient with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(1):13-18
110. Karabiber E, Kendirlian R, Çerçi P. Clinical outcomes of hereditary angioedema on multiparous women. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Dec;21(12):7163-7169
111. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: A long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:44-49
112. Reschini E, Giustina G, D'Alborton A, Candiani BG. Female pseudohermaphroditism due to maternal androgen administration: 25-Year follow-up. *Lancet* 1985; 1(8439):1226, 1985; Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:212-5
113. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):131 e131-137
114. Farkas H, Köhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Jun;14(6):447-460

115. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov-Dec;5(6):1671-1678.e2
116. AAS Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Weller K, Maurer M. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *Biomed Res Int*. 2019 Oct 31;2019:9157895. doi: 10.1155/2019/9157895. PMID: 31781652; PMCID: PMC6874972.
117. AECT Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, Hawro T, Altrichter S, Krause K, Siebenhaar F, Metz M, Zuberbier T, Freier D, Maurer M. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):2050-2057.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.038. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173507.

Relatório preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DANAZOL

Eu, _____
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **danazol**, indicado para a prevenção de crises de angioedema hereditário.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____
(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Redução do número e da gravidade das crises;
- Melhora dos efeitos, segundo relato dos pacientes;
- Melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- Danazol: medicamento classificado na gestação como fator de risco X. Seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar;
- **Efeitos adversos do Danazol:** náusea, vômitos, diarreia, dores de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, aumento dos pelos, alterações da voz, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva.

Esse medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() danazol

| | | | |
|---|--|-------|-----|
| Local: | | Data: | |
| Nome do paciente: | | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | | |
| Nome do responsável legal: | | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | | |
| ----- Assinatura do paciente ou do responsável legal | | | |
| Médico responsável: | | CRM: | UF: |
| ----- Assinatura e carimbo do médico Data:----- | | | |

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos, fundamentos para a tomada de decisão, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

A revisão do PCDT iniciou-se com a reunião virtual para delimitação do escopo em junho de 2022. Participaram sete membros do Grupo Elaborador (três especialistas e quatro metodologistas), além de representantes de Áreas Técnicas do Ministério da Saúde, de sociedades médicas e de pacientes.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 880, de 12 de julho de 2016 e na estrutura definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Para cada uma das seções definidas do PCDT, qualquer incerteza clínica ou tecnologias em saúde que não estivessem incorporadas ao SUS foram objeto de uma questão de pesquisa estruturada, a fim de nortear a busca e sistematização por evidências científicas.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias em saúde previamente disponibilizadas no SUS não seriam objeto de questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Angioedema Hereditário associado à deficiência de inibidor de C1-esterase foi apresentada na 117ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 23 de julho de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 19ª Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde.

Na reunião de escopo, as necessidades de incorporações foram amplamente discutidas e foram elencadas quatro questões de pesquisa:

- O inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa é uma alternativa de tratamento das crises de angioedema hereditário em pacientes acima de 2 anos de idade quando comparado ao plasma fresco congelado na redução do comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?
- O acetato de icatibanto é efetivo no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado para redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação

em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

- O inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?
- O inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?

QUESTÃO 1: O inibidor de C1 esterase via intravenosa é uma alternativa de tratamento das crises de angioedema hereditário em pacientes acima de 2 anos de idade quando comparado ao plasma fresco congelado na redução do comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS de inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar, conforme Relatório de Recomendação nº 860/2023, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_860_inibidorc1_intravenoso_crisis_aeh_pdf.pdf

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

Quadro A- Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, desfechos) elaborada.

| | |
|----------------|---|
| População | Pacientes com dois anos ou mais de idade? com diagnóstico e crises de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de inibidor de C1 esterase |
| Intervenção | Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa |
| Comparador(es) | Plasma Fresco congelado |
| Desfecho(s) | Redução de comparecimento a emergência, redução do |

| | |
|--|---|
| | tempo de internação em terapia intensiva, tempo de melhora clínica, melhora da qualidade de vida, necessidade de tratamento de resgate, mortalidade, eventos adversos |
|--|---|

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 860 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

QUESTÃO 2: O icatibanto é efetivo no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais comparado ao plasma fresco congelado para redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS de acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar, conforme Relatório de Recomendação nº 861/2024, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_861_icatibanto_aeh.pdf.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

Quadro B- Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, desfechos) elaborada.

| | |
|----------------|--|
| População | Pacientes com dois anos ou mais com diagnóstico e crises de angioedema hereditário |
| Intervenção | Icatibanto |
| Comparador(es) | Plasma Fresco congelado |
| Desfecho(s) | Redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, tempo de melhora clínica, mortalidade, eventos adversos |

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 861/2023 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

QUESTÃO 3: O inibidor de C1 esterase via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em não recomendar a incorporação no SUS de inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário, conforme Relatório de Recomendação nº 862/2023, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_inibidor_c1_subcutaneo_aeh.pdf.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

Quadro C- Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, desfechos) elaborada.

| | |
|----------------|--|
| População | Pacientes com 8 anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário tipo I e tipo II com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes |
| Intervenção | Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea |
| Comparador(es) | Placebo ou tratamento usual |
| Desfecho(s) | Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos |

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 862/2023 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

QUESTÃO 4: O inibidor de C1 esterase via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em não recomendar a incorporação no SUS de inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário, conforme Relatório de Recomendação nº 862/2023, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_inibidor_c1_subcutaneo_aeh.pdf.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

Quadro D- Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, desfechos) elaborada.

| | |
|----------------|---|
| População | Pacientes com 8 anos ou mais com diagnóstico de angioedema hereditário com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol |
| Intervenção | Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea |
| Comparador(es) | Placebo ou tratamento usual |
| Desfecho(s) | Número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos |

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 862/2023 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório considerada recente.

Adicionalmente, para a atualização do texto, foram realizadas buscas sistematizadas, sem restrição de idioma, a partir de 1 de janeiro de 2016, nas bases de dados Medline, Embase, BVS (incluindo Lilacs) e Cochrane Library, conforme estratégias descritas no Quadro E.

Quadro E - Estratégias de busca por base de dados e número de referências encontradas.

| Bases de dados | Estratégias de Busca | Número de estudos encontrados |
|------------------------|---|------------------------------------|
| Medline (via Pubmed) | ((hereditary angioedema [Title/Abstract] AND ((diagnosis [Title/Abstract] OR (treatment [Title/Abstract]))) | 727 |
| Embase | 'hereditary angioedema':ti,ab,kw AND management:ti,ab,kw 'hereditary angioedema':ti,ab,kw AND diagnosis:ti,ab,kw | 735 520 |
| BVS (excluído MedLine) | (hereditary angioedema) AND ((management OR diagnosis OR treatment)) | 78 |
| Cochrane library | (hereditary angioedema) in Title Abstract Keyword AND ("diagnosis" OR "management" OR "treatment") in Title Abstract Keyword (Word variations have been searched) | 2 revisões Cochrane 318 artigos |

Buscas realizadas em 30/01/2024 (partir de 01/01/2016)

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|---|---|---|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório de Recomendação nº xx/2024 | Atualização de todo o conteúdo do PCDT, com destaque para a incorporação de medicamentos no SUS | <p>Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar</p> <p>[Relatório Técnico nº 860/2023 e Portaria SECTICS/MS nº 69/2023]</p> <p>Acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar</p> <p>[Relatório Técnico nº 861/2023 e Portaria SECTICS/MS nº 68/2023]</p> | <p>Inibidor da C1 esterase derivado de plasma de uso subcutâneo para profilaxia de crises de angioedema hereditário</p> <p>[Relatório Técnico nº 862/2023 e Portaria SECTICS/MS nº 70/2023]</p> <p>Lanadelumabe para profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema hereditário com 12 anos ou mais.</p> <p>[Relatório Técnico nº 633/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 44/2021]</p> |
| Portaria SAS/MS Nº 880, de 12/07/2016 | Atualização de todo o conteúdo do PCDT | - | <p>Icatibanto para o tratamento da crise aguda, moderada ou grave do angioedema hereditário</p> <p>[Relatório Técnico nº 163/2015 e Portaria SECTICS/MS nº 33/2015]</p> |
| Portaria SAS/MS Nº 109, de 10/03/2010 | Criação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Angioedema | - | - |



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE **136**
SAÚDE