



ARTIGO DE REVISÃO

Angioedema hereditário: uma doença pouco diagnosticada pelos pediatras[☆]

Régis de Albuquerque Campos ^{a,*}, Solange Oliveira Rodrigues Valle ^b,
Eliana Cristina Toledo ^c

^a Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Salvador, BA, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Interna, Serviço de Imunologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Recebido em 30 de setembro de 2020; aceito em 1 de outubro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Angioedema hereditário;
Bradicina;
Inibidor de C1-esterase;
Complemento C4

Resumo

Objetivos: Descrever o angioedema hereditário para melhorar o conhecimento dessa condição e reduzir o atraso diagnóstico.

Fontes dos dados: Artigos relevantes na base de dados MEDLINE por meio do repositório PubMed.

Síntese dos dados: O angioedema hereditário é raro e de natureza autossômica dominante. Inicia principalmente na infância, porém existe um atraso importante em seu diagnóstico. No fenótipo mais frequente, ocorre deficiência quantitativa e/ou funcional na proteína inibidor de C1-esterase que regula a ativação dos sistemas complemento, de contato e da fibrinólise com maior geração de bradicina, o principal mediador do angioedema. Há um terceiro tipo, o angioedema hereditário com inibidor de C1 normal, que é raro na população pediátrica. As manifestações clínicas caracterizam-se por crises recorrentes de angioedema, principalmente em extremidades, abdome e vias aéreas superiores, que podem evoluir para asfixia e óbito. Os principais desencadeantes são trauma mecânico, infecções e estresse. O diagnóstico é feito pelo quadro clínico e por níveis séricos diminuídos de C4 e do inibidor de C1-esterase ou de sua função. No angioedema hereditário com inibidor de C1 normal não ocorre alteração nesses parâmetros - é necessário estudo genético. O tratamento se baseia no uso de medicamentos para crises, profilaxia de longo e curto prazo.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.011>

[☆]Como citar este artigo: Campos RA, Valle SO, Toledo EC. Hereditary Angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):10-6.

*Autor para correspondência.

E-mail: regisacampos@gmail.com (R.A. Campos).

Conclusões: O angioedema hereditário é pouco conhecido pelos pediatras, haja vista o importante atraso diagnóstico dessa condição que geralmente se inicia na infância. A presença de angioedema recorrente que não responde ao tratamento com anti-histamínicos, corticosteróides e adrenalina deve aumentar a suspeição diagnóstica.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Há quase 140 anos, Willian Osler descreveu os primeiros casos de angioedema hereditário (AEH). No entanto, ainda hoje existe atraso no diagnóstico dessa condição, que apresenta suas primeiras manifestações clínicas na infância.^{1,2} Muitos casos não são reconhecidos pelos pediatras, o que indica a necessidade de melhor conhecimento dessa doença.

No angioedema há um aumento localizado e transitório da permeabilidade endotelial, com acúmulo de líquido nos tecidos subcutâneos e submucosos.^{3,4} Pode ocorrer concomitante com urticas, configurando urticária aguda ou crônica, se tiver duração inferior ou superior de seis semanas, respectivamente.³ Entretanto, é o aparecimento de angioedema isolado de modo recorrente que constitui o principal desafio diagnóstico. Nesses casos, a classificação se dá de acordo com o principal mediador vasoativo, ou seja, com ou sem histamina, e também quanto à presença de hereditariedade.⁴ No AEH, o principal mediador é a bradicinina e, portanto, não existe resposta ao tratamento com anti-histamínicos ou corticosteróides.^{1,2,5,6}

O AEH é uma condição genética rara com frequência variável, estimada em 1:50.000.^{1,2,5,6} Pode estar presente em decorrência de uma alteração na proteína sérica inibidor de C1-esterase (C1-INH), como descrito inicialmente, assim como pode ocorrer sem alteração nessa proteína, conforme definido há quase 20 anos.^{2,5}

No AEH com deficiência do C1-INH (AEH-C1-INH) ocorre herança autossômica dominante em razão de uma mutação no gene SERPING1; já foram descritas 748 mutações em que a maioria dos pacientes afetados eram heterozigotos.⁷ Essa heterogeneidade genética explica, em parte, a variabilidade de manifestações clínicas nesses pacientes.

No AEH com C1-INH normal (AEH-n-C1-INH) não se conhece a frequência, mas também é autossômica dominante.⁸ Nessa condição já foram identificadas mutações em genes de proteínas envolvidas na formação ou regulação da ação da bradicinina (fator XII, angiopoietina1, plasminogênio e cininogênio), porém não foram encontradas alterações genéticas na maioria dos casos.⁸ O AEH-nC1-INH pode acometer a população pediátrica, porém ocorre em menor frequência.⁹

Fisiopatologia

A deficiência do C1-INH resulta numa maior ativação do sistema complemento, pois essa proteína inibe o complexo de ativação inicial do primeiro componente do complemento na via clássica - por isso a denominação inibidor da C1 esterase.^{1,2,5,6} Desse modo, o C1-INH regula a função desse sistema. Posteriormente, foi descrito que atua também no controle da ativação inicial das outras vias do complemento, como a via alternativa e a via

das lecitinas.⁵ Na deficiência do C1-INH ocorre ativação não controlada da via do complemento, com consumo da fração C4. Entretanto, a formação de bradicinina ocorre principalmente porque o C1-INH também controla a ativação do sistema de contato.^{5,8}

A ação do sistema de contato inicia com a ativação do fator XII, que induz a geração de calicreína a partir de um precursor sérico.^{5,8} A calicreína, por sua vez, cliva o cininogênio de alto peso molecular formando a bradicinina, que atua nos receptores B2 em células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular.^{5,8} O C1-INH regula o fator XII e a calicreína (fig. 1).⁸

Além de regular as vias do complemento, do sistema de contato e da coagulação, o C1-INH controla o sistema fibrinolítico que consiste na ativação do plasminogênio com geração de plasmina responsável pela degradação da fibrina.^{5,8} O C1-INH controla a formação de plasmina, atuando portando como um antifibrinolítico.

Os sistemas de contato, de coagulação, do complemento e de fibrinólise interagem entre si (fig. 1).⁵ Desse modo, uma ativação aumentada nesses sistemas no AEH-C1-INH tem como resultado final uma formação maior de bradicinina, além de uma redução sérica na fração C4 do sistema complemento.^{5,8}

No AEH-n-C1-INH, uma alteração no fator XII, no plasminogênio e no cininogênio resultam em maior formação de bradicinina.⁸ A angiopoietina 1 atua como regulador negativo da ativação endotelial da bradicinina. Portanto, uma alteração na angiopoietina 1 aumenta a ação da bradicinina na célula endotelial.⁸

Manifestações clínicas

Do mesmo modo que nos adultos, o AEH-C1-INH na criança se manifesta com episódios recorrentes de edema subcutâneo e/ou submucoso, não pruriginoso, com duração de 2 a 5 dias; a pele, o trato gastrointestinal e as vias aéreas superiores são os locais mais comumente envolvidos.¹⁰

Caracteristicamente, o angioedema do AEH-C1-INH não vem acompanhado de urticária, mas cerca de 60% dos pacientes apresentam erupções cutâneas maculares, eritemato-serpiginosas, fugazes e não pruriginosas conhecidas como *eritema marginatum*. Em geral, aparecem como pródromo de crises de angioedema.¹¹ Contudo, em crianças menores o *eritema marginatum* é descrito como um fenômeno independente, sem angioedema subsequente e como manifestação inaugural do AEH-C1-INH.¹²

O edema subcutâneo de extremidades é a localização mais comum na criança. Recorrente, deformante, indolor e não pruriginoso, o angioedema evolui de maneira leve, e é frequentemente confundido com alergia.^{1,13}

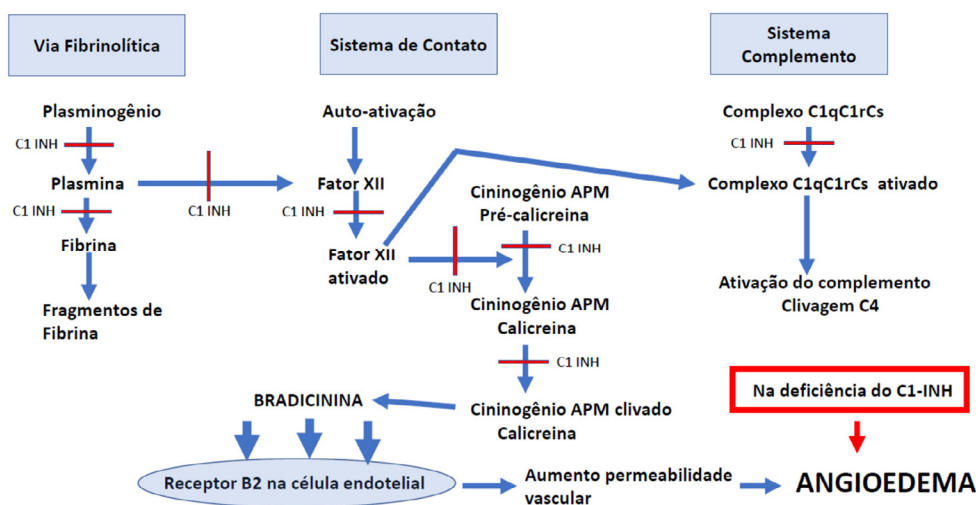


Figura 1 Locais de ação do inibidor de C1 esterase no sistema de complemento, sistema de contato e na via fibrinolítica.

AEH-C1-INH, angioedema hereditário por deficiência do C1-inibidor; *C1-INH*, inibidor de C1 esterase; *C1qC1rCs*, componentes q, r e s da primeira fração do complemento; *C4*, componente C4 do complemento; *cininogênio APM*, cininogênio de alto peso molecular. O C1-INH inibe fisiologicamente o complemento, a via fibrinolítica e o sistema de contato. Os locais de atuação do C1-INH nessas vias estão indicados com um traço vermelho. No AEH-C1-INH ocorre deficiência de C1-INH com uma maior ativação desses sistemas que interagem entre si com uma maior produção de bradicinina que se liga em receptores B2 na célula endotelial, aumentando a permeabilidade vascular com formação do angioedema.

O edema é indolor quando acomete a pele; entretanto, nas crises abdominais, é muito doloroso, simulando quadro de abdome agudo e resultando muitas vezes em laparotomias desnecessárias.^{13,14} Nesses casos, exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada do abdome evidenciam a presença de ascite e edema da parede intestinal, que apesar de inespecíficos para HAE-C1-INH, podem ser uma ferramenta diagnóstica particularmente simples em pacientes pediátricos e útil para exclusão de causas cirúrgicas agudas.^{15,16} O edema de alças intestinais é o segundo local mais comum de acometimento do AEH em crianças. Além da cólica, podem ocorrer distensão abdominal, náusea, vômito, diarreia aquosa, prostração, desidratação e, em alguns casos, evoluir para intussuscepção.^{1,13,17,18} Dor abdominal aguda de etiologia desconhecida é uma queixa frequente nas emergências pediátricas, e o AEH-C1-INH deve estar entre as doenças consideradas como diagnóstico diferencial.¹⁰

O acometimento da laringe no AEH-C1-INH raramente ocorre em crianças; entretanto, pode ser o primeiro sintoma de apresentação da doença e potencialmente fatal.^{13,19} Além disso, a asfixia pode evoluir mais rapidamente que em adultos por causa do menor diâmetro das vias aéreas nas crianças.^{10,20} Clinicamente, não difere do edema de vias aéreas superiores de etiologia inflamatória ou alérgica; no entanto, é refratário ao tratamento com corticosteroides, anti-histamínicos e adrenalina.

Outros locais podem ser acometidos pelo edema na criança, incluindo genitália, bexiga urinária, rins, músculos, articulações, pericárdio, pleura e sistema nervoso central, porém com menor frequência.^{10,20}

Início dos sintomas

Embora a deficiência de C1-INH esteja presente desde o nascimento, os sintomas de AEH-C1-INH iniciam geralmente entre 5 e 11 anos de idade.^{1,10,13,18,20} Em casuística brasileira de 95 pacientes pediátricos com AEH-C1-INH I ou II, 13,7% das crianças

apresentaram sintomas durante o primeiro ano de vida e 53%, entre 1 e 5 anos de idade.²¹ De modo geral, em 50% dos casos de AEH-C1-INH, o início da doença ocorre em torno dos 10 anos, com aumento da frequência e gravidade das crises durante a puberdade.²² Além disso, há uma relação direta entre o início precoce de sintomas e maior gravidade da doença ao longo da vida.^{1,10,22} O AEH com C1-INH normal é raro na criança, e a maioria dos casos inicia-se na adolescência.⁹ Em uma série de 197 pacientes brasileiros com AEH com C1-INH normal, 72% tiveram sua primeira crise entre 12 e 25 anos.²³

Atraso no diagnóstico

Apesar de o aparecimento dos primeiros sintomas de AEH-C1-INH ocorrer na infância ou adolescência, o diagnóstico é tardio e a maioria dos pacientes é diagnosticada quando adultos.²⁴

Por se tratar de uma doença rara, desconhecida e frequentemente confundida com alergia, o atraso no diagnóstico do AEH-C1-INH é comum.²⁰ Estudos mostram que o tempo médio para o diagnóstico da doença após o início dos sintomas fica entre 11 a 20 anos.^{20,21,25} Outro fator que leva ao atraso ou subdiagnóstico é a ausência de história familiar de AEH-C1-INH, que ocorre em 25% dos casos, por mutação genética *de novo*.^{24,25}

Fatores desencadeantes

Em crianças, a maioria das crises ocorre por infecções das vias aéreas superiores, trauma mecânico e estresse.^{18,20,21} Em adolescentes, a menstruação e a ovulação são desencadeantes frequentes de angioedema.²⁶ Medicamentos como os contraceptivos orais contendo estrogênio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são gatilhos adicionais.^{26,27}

Tabela 1 Diagnóstico laboratorial de AEH na criança

	C1-INH funcional	C1-INH quantitativo	C4
AEH-C1-INH-I	↓	↓	↓
AEH-C1-INH-II	↓	Normal ou ↑	↓
AEH-C1-nINH	Normal	Normal	Normal

AEH-C1-INH-I, angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 tipo 1; *AEH-C1-INH-II*, angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 tipo 2; *AEH-C1-nINH-I*, angioedema hereditário com inibidor de C1 normal; *C1-INH funcional*, avaliação funcional do inibidor de C1; *C1-INH quantitativo*, avaliação quantitativa do inibidor de C1; *C4*, nível sérico do componente C4 do complemento.

Diagnóstico

O diagnóstico de AEH-C1-INH deve ser norteado pelos sintomas característicos já expostos, história familiar (ausente em 25% dos casos) e exames bioquímicos.^{1,2,4,6,28}

O algoritmo para diagnóstico recomenda uma triagem inicial com nível sérico ou plasmático do componente C4 do complemento.^{1,2,4,6,28} Se a concentração estiver abaixo de 50% dos valores de referência, a investigação deve ser seguida pela avaliação do nível antigênico de C1-INH e posteriormente, pela atividade funcional de C1-INH, se necessário.^{1,2,4,6,28}

Pacientes com AEH-C1-INH se apresentam com níveis diminuídos de C4, que é consumido em decorrência da ativação da via clássica do complemento sem seu inibidor fisiológico C1-INH⁵ (tabela 1). O C4 é um excelente teste de triagem para pacientes com deficiência de C1-INH, pois quase 100% dos pacientes com AEH-C1-INH I/II têm níveis reduzidos desse componente, com sensibilidade variando entre 81% a 96%.^{1,2,4,6,28,29}

Nos casos em que C4 é normal, mas a história de AEH é fortemente sugestiva, o teste deve ser repetido durante a crise de angioedema, uma vez que o C4 está invariavelmente diminuído nessa situação.^{1,2,4,6,28} Em seguida, o diagnóstico deve ser confirmado pela evidência de níveis séricos ou plasmáticos de C1-INH abaixo de 50% dos valores de referência.^{1,2,4,6,28} Como C1-INH é uma proteína de fase aguda, a coleta de sangue para diagnóstico laboratorial deve ser realizada na ausência de processo inflamatório.²⁸

No AEH-C1-INH do tipo I, que compreende cerca de 85% dos pacientes, tanto a concentração sérica quanto a função do C1-INH são baixas (tabela 1).^{1,2,4,6,28} No AEH-C1-INH do tipo II, as concentrações de C1-INH são normais ou elevadas e o diagnóstico requer a avaliação da atividade funcional do C1-INH, que pode ser realizada por ensaio imunoenzimático ou cromogênico - este último com maior sensibilidade (tabela 1).^{1,2,4,6,28}

Em geral, ensaios laboratoriais envolvendo complemento são muito lábeis, principalmente a avaliação funcional de C1-INH; portanto, recomenda-se assegurar condições adequadas de coleta e manuseio das amostras de sangue para resultados mais precisos.^{1,2,4,6,28,30} A distinção entre AEH-C1-INH do tipo I e II é meramente diagnóstica. A apresentação clínica e o tratamento são os mesmos para ambos os fenótipos.

Recomenda-se que o diagnóstico de AEH baseie-se em duas leituras reduzidas e correspondentes dos níveis de C4 e antigênico e/ou funcional de C1-INH, coletados com intervalo de um a três meses.^{1,2,4,6,28}

Uma vez confirmado o diagnóstico, recomenda-se fortemente uma triagem familiar ativa para HAE-C1-INH, devido ao tipo de herança autossômica dominante, mesmo nos indivíduos assintomáticos, de modo que medidas preventivas ou terapêuticas eficazes possam ser instituídas.^{1,2,4,6,28}

O diagnóstico de AEH-C1-INH na criança é estabelecido à semelhança do adulto, porém com algumas considerações.^{1,2,4,6,28} Segundo a ontogenia do sistema imune na criança, o sistema do complemento é imaturo durante o primeiro ano de vida - portanto, níveis séricos de C4 e de C1-INH, bem como atividade funcional de C1-INH, são fisiologicamente baixos durante a infância.^{1,31,32} Concentrações séricas de C1-INH atingem níveis de adultos entre 6 e 12 meses e de C4 em torno de 2 e 3 anos de idade.³³ Por esse motivo, ao contrário do que ocorre em adultos, o C4 não é uma ferramenta de triagem acurada para diagnosticar HAE-C1-INH em crianças menores de 12 meses.^{1,6} Além disso, a maioria dos ensaios de complemento carece de valores de referência validados para crianças.^{1,6}

Do mesmo modo que no adulto, o diagnóstico final de AEH-C1-INH na criança só será estabelecido após dois testes bioquímicos de triagem com resultados correspondentes - o segundo deve ser realizado somente após 1 ano de idade.^{1,6} Vale salientar que toda criança menor de 1 ano com história familiar de AEH-C1-INH, mesmo que assintomática, deve ser considerada como tendo AEH-C1-INH, até que esse diagnóstico seja descartado.^{1,6}

Apesar da natureza genética de C1-INH-HAE, a doença é geralmente diagnosticada com base em achados clínicos e bioquímicos.^{1,2,4,6,28} De modo geral, a análise genética molecular não é necessária para estabelecer o diagnóstico de HAE-C1-INH, mas pode ser útil nos casos em que os exames bioquímicos são inconclusivos, como ocorre em recém-nascidos e crianças menores de 1 ano.¹ Se a mutação familiar for conhecida, as crianças podem ser diagnosticadas precocemente com testes genéticos realizados em sangue periférico ou sangue do cordão umbilical.^{1,2,4,6,28,34} Até o momento, isso não foi recomendado como primeira escolha.^{1,2,4,6,28}

O diagnóstico pré-natal na gravidez estabelecida pode ser realizado por estudo genético em biópsia vilosa coriônica após a 10ª semana de gestação, desde que a mutação familiar seja conhecida.^{1,34,35} Entretanto, o risco de aborto não intencional é de 0,5% a 1%.³⁵ Além disso, o fato de a doença ser tratável e não justificar a interrupção terapêutica da gestação, além de o aborto terapêutico no Brasil não ser permitido para essa condição, torna essa ferramenta diagnóstica pouco atraente.

No contexto da fertilização *in vitro*, o diagnóstico genético pré-implantação torna possível a seleção de embriões sem AEH-C1-INH, antes do implante e da gravidez.³⁵ No entanto, é um procedimento caro, requer terapia hormonal para a mulher e a taxa de gravidez é baixa.³⁵

Mutações podem não ser identificadas em cerca de 5% a 10% dos testes genéticos moleculares, mesmo em famílias claramente estabelecidas com AEH-C1-INH.^{7,8} O principal método de detecção de mutações do gene SERPING1 é o sequenciamento clássico de Sanger; no entanto, se a mutação não é detectada, técnicas mais recentes como o sequenciamento de nova geração (NGS - *next generation sequencing*) são necessárias.³⁴

O teste genético também é de fundamental importância para o diagnóstico do AEH-nC1-INH. Neste caso, outros genes devem ser analisados, como o *F12*, o *PLG*, o *ANGPT1* e o *KNG1*.³⁴ A crescente demanda e disseminação dos testes genéticos para diagnóstico de diversas condições vem possibilitando o menor custo e a maior disponibilidade desses procedimentos em grandes centros. Uma vez detectada a mutação genética, é reco-

mendável uma consulta de aconselhamento genético para otimizar a triagem familiar estendida.³⁴

Tratamento

O cuidado da criança com AEH exige educação dos pais, professores, cuidadores e profissionais de saúde em relação à doença para evitar consequências graves do AEH e melhorar a qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Os responsáveis devem receber informações por escrito que sejam relevantes sobre o AEH, incluindo medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crises. As crianças maiores podem ser treinadas para a autoaplicação domiciliar das medicações a fim de garantir um tratamento rápido e efetivo nas crises.^{2,6}

A identificação e a eliminação de fatores desencadeantes reduzem o risco de crises. Nessa linha de recomendação, atividades físicas com mais chances de traumas mecânicos devem ser evitadas; as infecções, prontamente tratadas; e a imunização dos pacientes e seus contactantes está indicada, especialmente contra influenza e hepatites A e B, pois hemoderivados podem ser utilizados no tratamento do AEH.² Quando o estresse mental é identificado como desencadeante, tratamento psicoterápico ou farmacológico é recomendado. Um estudo incluindo 33 crianças com AEH encontrou maior prevalência de ansiedade em comparação com controles saudáveis pareados por idade.³⁶ Outros estudos demonstraram de modo semelhante um significativo impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.¹ Medicamentos que aumentam os níveis de bradicinina induzindo ou prolongando uma crise de AEH, tais como IECA I, bloqueadores de receptores de angiotensina II, estrogênio e gliptinas devem ser evitados. Adolescentes que necessitam de contracepção devem receber apenas progestágenos.²

A melhor compreensão da patogênese do AEH nos últimos anos tem sido fundamental para o desenvolvimento de terapias específicas para o tratamento desta doença, principalmente das crises agudas que causam grande desconforto e risco à vida desses pacientes. Entretanto, estudos de fase III sobre o uso desses medicamentos nos pacientes pediátricos são limitados.¹ Todas as evidências na literatura com estudos controlados e randomizados sobre a terapêutica do AEH se referem ao AEH-C1-INH.⁹ Para o AEH sem alteração no C1-INH, a maior parte dos relatos de casos ou série de casos são em pacientes adultos.⁹ O tratamento medicamentoso pode ser subdividido em tratamento da crise e tratamento profilático de curta e de longa duração.^{1,2,6}

Tratamento da crise

O primeiro passo da abordagem ao paciente em crise de AEH é a avaliação do acometimento das vias aéreas, língua e/ou úvula, e assim garantir a via aérea pérvia. Em pacientes com risco iminente de asfixia, não se deve postergar a intubação orotraqueal.¹⁹

O tratamento do AEH mudou drasticamente nos últimos anos, com novos e eficientes fármacos para o manejo das crises. Existem quatro grupos de substâncias disponíveis para tratamento das crises: concentrado do inibidor de C1 derivado de plasma (pd C1-INH), inibidor de C1 recombinante (Rh C1-INH), bloqueador do receptor B2 da bradicinina (icatibanto), e inibidor da calicreína (ecalantide).⁶ Entretanto, poucas estratégias foram licenciadas para uso na população pediátrica. Até pouco

tempo, o pd C1-INH era a única terapia aprovada para crianças.¹ O icatibanto foi aprovado recentemente para uso a partir de 2 anos de idade.¹ No Brasil, até o momento, há dois produtos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): o pd C1-INH (Berinert®) e o icatibanto (Firazyr®).

O pd C1-INH para uso intravenoso é eficaz e seguro no tratamento de todas as formas de crises de AEH por deficiência do C1-INH em crianças e adolescentes.¹ Recente pesquisa do uso do pd C1-INH na faixa etária pediátrica por período prolongado de tempo confirmou sua eficácia e segurança.³⁷ O Berinert® é indicado para administração por via intravenosa na dose de 20 UI/kg, independente da gravidade da crise e sem restrição de faixa etária.¹ Outro pdC1-INH nanofiltrado, o Cinryze®, foi aprovado para adolescentes em alguns países em doses fixas (500 U ou 1.000 U).¹ Entretanto, existem evidências de que doses fixas podem não ser suficientes para controlar as crises - a terapia baseada no peso (20 U/kg) é a mais eficaz.⁶

O icatibanto (Firazyr®) é um análogo sintético da bradicinina e age como antagonista competitivo e seletivo do receptor B2 da bradicinina. A segurança e a eficácia do icatibanto foram estudadas em crianças.³⁸ A maioria dos pacientes teve início da resolução dos sintomas em torno de 1 hora, e o evento adverso mais comum foi reação no local da aplicação, com resolução espontânea. A dose preconizada é de 0,4 mg/kg na faixa etária de 2 a 17 anos, maiores que 12 kg, por via subcutânea, exclusivamente na região abdominal, podendo ser administradas injeções adicionais a cada 6 horas, até o máximo de três injeções em 24 horas.³⁸ É dispensado em seringas preenchidas de 3 mL contendo icatibanto 10 mg/mL. As doses podem ser adaptadas pelo peso [12 a 25 kg = 10 mg (1 mL); 26 a 40 kg = 15 mg (1,5 mL); 41 a 50 kg = 20 mg (2 mL); 51 a 65 kg = 25 mg (2,5 mL); >65 kg = 30 mg (3 mL)].³⁸

Como alternativa de reposição de C1-INH, há a infusão de plasma fresco congelado na dose de 10 mL/kg. Entretanto, sua eficácia e segurança não foram testadas e, portanto, essa opção terapêutica deve ficar reservada para situações nas quais nenhuma outra substância específica para crises esteja disponível.² Além disso, a administração do plasma oferece não apenas a reposição do C1-INH, mas também outros substratos onde essa protease atua, o que pode agravar o quadro, além de não ter eficácia adequada.²

Profilaxia de longo prazo

A indicação do tratamento profilático de longo prazo deve ser individualizada, levando-se em conta frequência, gravidade e localização das crises, possibilidade de acesso do paciente a cuidados de emergência, assim como a disponibilidade de terapias eficazes para o tratamento das crises.² O objetivo da profilaxia de longo prazo é a diminuição da frequência e gravidade da crise.² Deve-se ressaltar que o número de eventos ao ano não prevê a gravidade do evento seguinte ou se a próxima crise acometerá as vias aéreas superiores.²

Os medicamentos atualmente disponíveis são andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos, pdC1-INH e o anticorpo monoclonal anticalicreína, o lanadelumabe.^{1,39} Os dois primeiros estão disponíveis há muito tempo, têm custos mais baixos e não necessitam de acesso intravenoso para administração. No entanto, existem preocupações sobre os efeitos colaterais e sua eficácia.^{1,2,6}

No Brasil, o andrógeno atenuado mais utilizado é o danazol, que está disponível por meio do Programa de Medicamentos de Alto Custo do governo.² Entretanto, seu uso está contraindicado em longo prazo na criança em decorrência dos efeitos adversos, que são dose dependente e incluem virilização, fechamento das epífises, entre outros.^{1,2,6} Os agentes antifibrinolíticos como ácido tranexâmico apresentam menos efeitos colaterais, mas sua eficácia não é comprovada; entretanto, constituem opções seguras e são mais utilizados em crianças com AEH com C1-INH normal.^{1,2,6,21}

O pdC1-INH tem se mostrado seguro e eficaz para uso profilático de longo prazo em crianças e adolescentes.^{1,37} A administração intravenosa é feita em intervalos regulares (a cada 3-4 dias), e é considerado medicação de primeira linha.^{1,37} Em 2017, o pdC1-INH para uso subcutâneo, o Haegarda®, foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA-EUA) para profilaxia de longo prazo, na dose de 60 U/kg a cada duas semanas em adolescentes.⁴⁰ Estudo recente mostrou a eficácia e a segurança da medicação também em crianças.⁴⁰ Entretanto, ainda não foi aprovado no Brasil.

Mais recentemente, foi aprovado no Brasil o lanadelumabe (Takhzyro®), que é um anticorpo monoclonal humano anticircuina para a profilaxia de longo prazo, a partir dos 12 anos de idade.³⁹ A dose inicial recomendada é de 300 mg a cada duas semanas, por via subcutânea. Nos pacientes que atingiram o controle das crises com o tratamento, a redução para 300 mg a cada quatro semanas pode ser considerada. Reações locais foram os efeitos adversos mais comuns.³⁹

O pdC1-INH (Haegarda®) e o lanadelumabe (Takhzyro®) mudaram significativamente a profilaxia a longo prazo, uma vez que ambos são seguros e a via de administração é a subcutânea.^{39,40} Entretanto, estudos adicionais ainda são necessários para avaliar a eficácia e a segurança em crianças menores. Estudos clínicos estão sendo conduzidos com medicações por via oral, o que poderá mudar ainda mais o cenário do tratamento desses pacientes.¹

Profilaxia

É indicada para pacientes que serão submetidos a procedimentos médicos ou cirúrgicos que envolvam principalmente a região cervicofacial, com risco de edema de laringe.^{1,2,6} Exemplos de tais procedimentos incluem manipulação dentária, amigdalectomia, endoscopia digestiva alta e procedimentos cirúrgicos que necessitem intubação orotraqueal.² A decisão sobre a profilaxia de curto prazo deve ser tomada tendo em conta dois fatores: o risco associado ao procedimento a ser feito e a disponibilidade de tratamento para a crise aguda.²

O pd C1-INH por via intravenosa é seguro e eficaz em crianças e adolescentes, e é o agente de escolha para a profilaxia de curto prazo.^{1,2,6} É indicado 1 a 2 horas antes do procedimento na dose de 20 U/kg ou 500-1.000 U, dependendo do fabricante. Quando não disponível, o plasma fresco congelado tem sido utilizado em substituição.² Contudo, é necessário salientar que essa estratégia não foi testada em ensaios clínicos quanto à eficácia e segurança no AEH.² Pode ser administrado na dose de 10 mL/kg cerca de 1 a 6 horas antes do procedimento.²

Entre os agentes antifibrinolíticos, o ácido tranexâmico tem sido utilizado na dose de 25 mg/kg/dia dividida em duas a três vezes, cinco dias antes e dois a cinco dias após o procedimento.²

Entretanto, sua eficácia é limitada. Os andrógenos, apesar de mais eficazes, devem ser utilizados com cautela na população pediátrica em decorrência de seus efeitos colaterais. A dose do danazol é de 10 mg/kg/dia, cinco a sete dias antes e três a cinco dias após o procedimento.²

Mesmo em vigência de terapia profilática, uma dose de medicação para tratamento de crise deve estar disponível, uma vez que o risco de angioedema após esses procedimentos não pode ser completamente eliminado.⁶

Considerações finais

Nos últimos anos, houve um marcante progresso no conhecimento da genética e fisiopatologia do AEH, o que possibilitou tratamentos mais eficazes e seguros. Entretanto, apesar de a doença iniciar-se na criança, o AEH continua sendo uma doença desconhecida e subdiagnosticada pelos pediatras. O objetivo desta revisão foi aumentar a conscientização sobre AEH entre esses profissionais a fim de promover maior suspeição diagnóstica em crianças e, assim, melhorar a qualidade de vida dessa população.

Conflitos de interesses

Régis A. Campos: palestrante Takeda; Solange O. R. Valle: palestrante Takeda, CSL Behring; Eliana Toledo: palestrante Takeda.

Referências

1. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72:300-13.
2. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1:23-48.
3. Belbézier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic Angioedema: Current Challenges. *J Asthma Allergy*. 2020;13:137-44.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136-48.
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575-96.
7. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat*. 2020;41:38-57.
8. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis*. 2019;7:75-83.
9. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:S145-56.
10. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119:267-74.

11. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:298-303.
12. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics*. 2016;137:e20152411.
13. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:55.
14. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:S51-131.
15. Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr*. 2002;91:971-4.
16. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karádi I, Fekete B, Füst G, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1225-30.
17. Pritzker HA, Levin TL, Weinberg G. Recurrent colocolic intussusception in a child with hereditary angioneurotic edema: reduction by air enema. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1144-6.
18. Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:392-5.
19. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:692-7.
20. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:19.
21. Araújo-Simões J, Boanova AG, Constantino-Silva RN, Fragan NT, Pinto JA, Minafra F, et al. Hereditary angioedema with C1-INH deficiency in 96 Brazilian children. Abstracts of 11th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:O13.
22. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:935-42.
23. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LS, Ferriani MP, Castro FF, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1209-16.e8.
24. Grumach AS, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Bygum A, et al. Pediatricians diagnosed few patients with childhood-presented hereditary angioedema: Icatibant Outcome Survey findings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1078-80.
25. 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;9:29.
26. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:484.e1-4.
27. Quintana EC, Attia MW. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema in a pediatric patient: a case report and discussion. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17:438-40.
28. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents - A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:974-89.
29. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:513-6.
30. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*. 2008;338:14-20.
31. Grumach AS, Cecon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol*. 2014;79:276-81.
32. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol*. 2016;36:16-8.
33. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res*. 1979;13:1043-6.
34. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:901-11.
35. 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;129:308-20.
36. Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Köhalmi KV, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:692-8.
37. Farkas H, Köhalmi KV, Visy B, Veszeli N, Varga L. Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2379-83.
38. 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;5:1671-8.e2.
39. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75:2879-87.
40. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33:136-41.