

Angioedema hereditário em idade pediátrica

Pedro Martins*, Ângela Gaspar**, Graça Pires**, Nila Godinho**,
Mário Morais de Almeida***, José Rosado Pinto****

* *Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia*
** *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia*
*** *Consultor do Serviço de Imunoalergologia*
**** *Director do Serviço de Imunoalergologia*
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Resumo

O angioedema hereditário é uma doença autossómica dominante, associada a deficiência ou disfunção de C1 inibidor esterase. As manifestações clínicas surgem habitualmente na segunda década de vida, existindo diversos factores precipitantes dos episódios de angioedema, sendo os traumatismos e as infecções os mais frequentes. Os autores apresentam um caso clínico de uma criança do sexo feminino de 6 anos de idade, com diagnóstico de angioedema hereditário do Tipo 2. Discutem-se as diferentes alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento, com particular ênfase na idade pediátrica.

Palavras-chave: angioedema hereditário; terapêutica; criança.

Contacto:
Ângela Gaspar
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa
E-mail: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

Abstract

Hereditary angioedema is an autosomal dominant disease, typified by a deficiency or dysfunction of C1-esterase inhibitor. First manifestation symptoms occurs during the second decade of life and most attacks are associated with trauma or infections. The authors present a case report of a six-year-old girl with a type 2 hereditary angioedema. The treatment of this disease is discussed, emphasizing the paediatric management.

Key-words: hereditary angioedema; therapy; children.

INTRODUÇÃO

Angioedema é um termo utilizado para definir uma situação de edema subcutâneo ou submucoso de instalação súbita e carácter transitório, envolvendo áreas bem delimitadas, não pruriginoso, com sensação dolorosa ou de queimadura. O edema atinge, preferencialmente face, lábios, língua, laringe, mãos, pés e áreas genitais. O compromisso das áreas cervicais, laringe, hipofaringe e língua pode traduzir-se numa situação de extrema gravidade. A bradiquinina, péptido vasoactivo, desempenha um papel fundamental na fisiopatologia do angioedema.⁽¹⁾

Apesar de, segundo alguns autores, existirem referências anteriores de descrições de angioedema, historicamente a que é apontada como a primeira observação data de 1876, da autoria do cirurgião britânico Jonh Milton. Foi no entanto Heinrich Quincke, médico alemão, quem introduziu alguns anos mais tarde o termo de edema angioneurótico num artigo publicado em 1882.⁽²⁾ Em 1888 William Osler, médico canadiano, descreveu aquela que é considerada como a primeira observação de angioedema hereditário,⁽³⁾ doença cuja base bioquímica foi estabelecida em 1963 por Donaldson e Evans.⁽⁴⁾

O angioedema hereditário (AH) é uma doença que constitui a causa de cerca de 2% de todos os casos de angioedema, não estando no entanto convenientemente estabelecida a sua prevalência

que varia, conforme os estudos analisados, entre 1:10000 e 1:150000. Não parece existir um predomínio de sexo ou raça.⁽¹⁾

É uma doença de transmissão autossómica dominante, associada a um defeito ao nível do gene que codifica o inibidor do C1 esterase (C1-INH), localizado no cromossoma 11 (11q11 q13.1). Esta proteína consiste numa α_2 -globulina, da família das serpinas - proteínas inibidoras do soro - sendo produzida na quase totalidade pelos hepatócitos e também pelos monócitos. A função do C1-INH não se encontra limitada à regulação da activação da via clássica, desempenhando um papel importante ao nível dos sistemas de coagulação (inactivação dos factores XIIa, XIII e XIa), de contacto (inibição da calicreína activada) e fibrinolítico (inibição da acção activadora de C1 pela plasmina).⁽¹⁾ O AH constitui o defeito genético mais frequente do sistema do complemento.

Apesar de alguns doentes apresentarem sintomas na primeira década, esta doença manifesta-se como um angioedema recorrente que tipicamente surge durante a segunda década de vida. O envolvimento da pele é descrito classicamente como não estando associado a urticária. As regiões habitualmente mais afectadas são a face, os membros, particularmente as extremidades distais, e a região genital. Ressalva-se no entanto que poderão desenvolver-se lesões semelhantes às de urticária, que tendem a não ser pruriginosas.⁽¹⁾ Os sintomas gastrintestinais, com o aparecimento de cólica abdominal, vómitos ou

diarreia são outros achados frequentes. As queixas abdominais são de tal modo intensas que existem casos descritos de laparotomias exploradoras.⁽¹⁾ No entanto, dentro das manifestações de AH, a mais temida é o edema da glote que se encontra associado a uma elevada taxa de mortalidade por atraso no diagnóstico e tratamento inadequado. Outra complicação grave é o choque hipovolémico, resultante da depleção do compartimento intravascular secundário ao edema. Em teoria o AH pode afectar qualquer órgão, existindo relatos de envolvimento do sistema nervoso central, pulmões e aparelho urinário.^(1,5,6) Os episódios de angioedema surgem habitualmente na sequência de traumatismos, extracções dentárias, cirurgias e infecções. As crises podem ser precipitadas ainda pelo *stress* psíquico, ingestão de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e anticoncepcionais orais.^(1,7,8) As crises duram habitualmente cerca de 2 a 5 dias com resolução espontânea. É comum ocorrer um agravamento durante os períodos menstruais, facto que se encontra associado a uma maior frequência dos episódios de angioedema nas

doentes do sexo feminino a partir da puberdade. A gravidez tem sido associada a uma diminuição dos níveis séricos de C1-INH, mesmo em mulheres que não apresentam qualquer evidência genética de AH.⁽⁹⁾ No entanto, a gravidez não parece aumentar o risco das crises, existindo inclusivamente relatos de uma diminuição da sua frequência.⁽¹⁰⁾ Mais recentemente foi descrita uma nova forma de AH que se pode apresentar durante a gravidez.^(11,12)

A classificação de AH engloba actualmente 3 tipos (tabela 1). O Tipo 1, o mais frequente e que abarca cerca de 85% dos casos, em que ocorre um défice quantitativo de C1-INH. O Tipo 2, que corresponde a cerca de 15% dos casos, está associado a um défice qualitativo (funcional) de C1-INH. Em ambos os casos, AH Tipo 1 e Tipo 2, ocorre redução da fracção C4 do complemento. O AH Tipo 3 é uma patologia ligada ao cromossoma X, que se manifesta só em indivíduos do sexo feminino, pensando-se que a sua expressão se encontre relacionada com a presença de estrogénios; neste caso o doseamento e a função do C1-INH, bem como a fracção C4, são normais.^(1,11,12)

Tabela 1 - Classificação e diagnóstico do angioedema hereditário			
Angioedema	AH Tipo 1	AH Tipo 2	AH Tipo 3
Início (idade)	1.ª ou 2.ª década de vida		<1-63 anos
Hereditariedade	Autossómica dominante		Ligada ao X
Predomínio sexo		Não	Feminino
C1-INH	↓	Normal ou ↑	Normal
C1-INH (função)		↓	Normal
C4		↓	Normal
C1	Normal		Normal

No diagnóstico diferencial de AH deve-se ter em conta a existência de angioedemas adquiridos, nos quais podem existir igualmente alterações do C1-INH mas que se encontram associadas a um baixo doseamento de C1. Estas situações, no entanto, não são valorizáveis em idade pediátrica, pois nestes casos a idade de aparecimento dos primeiros sintomas é mais tardia, habitualmente após a quarta década de vida.^(13,14)

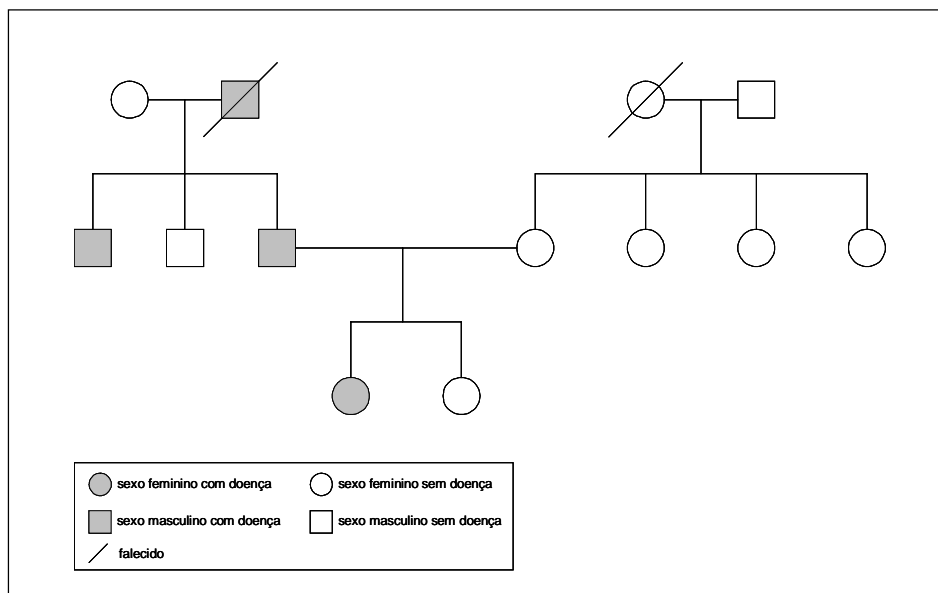
Os autores apresentam um caso clínico de uma criança seguida na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, após o qual se discutem as diferentes possibilidades de tratamento actualmente disponíveis em idade pediátrica para esta doença.

CASO CLÍNICO

Criança de 6 anos de idade, sexo feminino, raça caucasiana, sem antecedentes pessoais relevantes. Relativamente aos antecedentes familiares existia uma história de AH Tipo 2 na família paterna (avô,

pai e tio paterno); a árvore genealógica familiar está representada na figura. Desde os dois anos e meio de idade, iniciou episódios recorrentes de edema da face e extremidades, de agravamento progressivo, desencadeados por traumatismos e infecções. A criança referia também queixas frequentes de dor abdominal tipo cólica. Em nenhum destes episódios ocorreu dificuldade respiratória. As queixas regrediam espontaneamente, ou com terapêutica, cerca de 48 horas após o seu início. Na sequência de diversas deslocações ao Serviço de Urgência motivadas pelas queixas descritas, a criança foi referenciada à Consulta de Imunoalergologia. Refira-se que o tratamento administrado no Serviço de Urgência consistia em adrenalina, corticosteróides e antihistamínicos, com regressão da sintomatologia.

Perante o quadro clínico e a história familiar da doente, foram pedidos diversos exames analíticos, destacando-se o estudo do complemento. A doente apresentava hipocomplementémia com actividade hemolítica total (CH100) inferior a $488U_{CH100}/ml$ (V.R: $488-1150U_{CH100}/ml$), fracção C4 de $0.045g/l$



Árvore genealógica familiar

(V.R: 0.15-0.45g/l) e função de C1-INH reduzida (69% do normal). As fracções C1q e C3 apresentavam valores dentro dos parâmetros normais, respectivamente 131mg/l (V.R: 80-150mg/l) e 1.36g/l (V.R: 0.75-1.4g/l). O doseamento do C1-INH era de 703mg/l (V.R: 150-550mg/l). Efectuou também ecografia abdominal que se revelou sem alterações.

Confirmando-se o diagnóstico de AH Tipo 2 foram aconselhadas medidas de prevenção das crises de angioedema, nomeadamente sensibilização dos pais, educadores de infância e colegas sobre a necessidade de evitar traumatismos e prevenção de estados infecciosos. Inicialmente a criança foi medicada com cetirizina 7.5mg/dia por via oral, com aparente controlo da situação. Em Julho de 2003, por aumento da frequência e da intensidade das crises, apresentando mais de um episódio de angioedema e/ou dor abdominal por mês, foi iniciada terapêutica com ácido tranexâmico 500mg/dia por via oral. Desde então nega a ocorrência de novos episódios de cólica abdominal e de angioedema.

Os pais são portadores de um protocolo de urgência para tratamento das crises de angioedema, incluindo kit para auto-administração de adrenalina, e onde consta também o tipo de profilaxia a efectuar.

DISCUSSÃO

O tratamento do AH na infância é uma área controversa em que a atitude terapêutica poderá ter repercussões a médio e longo prazo na saúde da criança, nomeadamente ao nível do seu desenvolvimento. Os antihistamínicos, corticosteróides e adrenalina são tratamentos que resolvem rapidamente situações do tipo de angioedema alérgico mas que apresentam uma eficácia limitada no tratamento agudo do AH.

Existem diversas armas terapêuticas disponíveis para o tratamento do AH, que apesar de serem

consideradas eficazes nenhuma delas é isenta de riscos. A decisão depende do objectivo pretendido: tratar uma crise, profilaxia a curto prazo ou tratamento crónico (tabela 2).

Para uma situação aguda, o concentrado de C1-INH é considerado como o tratamento de primeira linha quando disponível.^(1,15-18) A perfusão de C1-INH está formalmente indicada nas crises com envolvimento laríngeo e nas crises abdominais graves. Um nível plasmático de C1-INH inferior a 38% do normal, encontra-se associado a risco elevado de angioedema.⁽¹⁶⁾ Devem ser administradas inicialmente 500U, independentemente do peso, esperando-se uma melhoria na meia hora seguinte. Se após 30 a 60 minutos não ocorrer melhoria deverão ser administradas mais 500U.^(18,19) Raramente são necessárias doses superiores a 1000U numa situação de AH. Tratando-se de um derivado sanguíneo, o risco de aloimunização e infecção não se encontra completamente excluído, apesar de se encontrar bastante diminuído com os critérios actuais de colheita e preparação.^(6,19) Refira-se que o concentrado de C1-INH apresenta um elevado preço, e que só recentemente se encontra disponível em Portugal, comercializado com o nome de Berinert® (Aventis Behring).⁽²⁰⁾ Por esta razão, no caso de não ser possível a sua utilização deverá ser utilizado em alternativa o plasma fresco congelado na dose de 5 a 15ml/kg, que não sendo o tratamento ideal é igualmente eficaz.⁽¹⁾ No entanto o seu uso é discutível devido ao risco de exacerbação paradoxal do angioedema ao fornecer substratos da cascata de coagulação^(1,6) e ao maior risco de transmissão de infecção. O concentrado de C1-INH pode também ser utilizado se necessário na profilaxia a curto prazo, nomeadamente no caso de cirurgias não electivas, quando não foi possível iniciar atempadamente os androgénios modificados, sendo recomendada a administração de 500U, uma a duas horas antes do procedimento.⁽⁶⁾

Relativamente à utilização dos antifibrinolíticos no tratamento agudo, como o ácido-ε-aminocaprício

Tabela 2 - Tratamento do angioedema hereditário		
TRATAMENTO DE CRISE		
FÁRMACO	DOSE	EFEITOS INDESEJÁVEIS
Concentrado C1-INH	500-1000U (25U/kg)	Hipotético risco de infeção / aloimunização
Plasma fresco congelado	2U (5-15ml/kg)	Risco de exacerbação paradoxal Hipotético risco de infeção / aloimunização
Antifibrinolíticos		
- ácido tranexâmico	1g cada 3-4h, por 12 a 15h e depois 3-4 tomas/dia	
- ácido-ε -aminocapróico	3g/m ² ou 100mg/kg ev na primeira hora, seguido de 1g/m ² /h ou 33mg/kg (dose máx. de 18g/m ² /dia)	Rabdomiólise, acidentes trombóticos, alterações gastrintestinais, rash cutâneo, cefaleias, tonturas, insuficiência renal
Adrenalina (1:1000)	0.01ml/kg sc (máx. 0.5ml) Repetir após 20 min. se necessário	Eventuais alterações cardiovasculares
Corticosteróides (prednisolona)	2mg/kg/dose (máx. 60mg) cada 4-4h	Praticamente isentos de efeitos secundários quando utilizados no tratamento agudo
PROFILAXIA A CURTO PRAZO (antes de procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos) (outras situações: viagens, férias)		
FÁRMACO	DOSE	EFEITOS INDESEJÁVEIS
Androgénios modificados (danazol)	200-600mg/dia nos 5 dias anteriores e nos 3 dias posteriores	Praticamente isentos de efeitos secundários quando utilizados na profilaxia a curto prazo
Antifibrinolíticos - ácido tranexâmico - ácido-ε -aminocapróico	(não indicados em caso de procedimento cirúrgico)	Rabdomiólise, acidentes trombóticos, alterações gastrintestinais, rash cutâneo cefaleias, tonturas, insuficiência renal
Concentrado de C1-INH	500U (25U/kg) antes do procedimento	Hipotético risco de infeção / aloimunização
Plasma fresco congelado	5-15ml/kg antes do procedimento	Hipotético risco de infeção / aloimunização

Continua

Continuação		
PROFILAXIA A LONGO PRAZO (pelo menos 1 episódio com perigo de vida) (> 1 episódio por mês)		
FÁRMACO	DOSE	EFEITOS INDESEJÁVEIS
Androgénios modificados (danazol)	Iniciar com 600 mg/dia, diminuindo até alcançar a dose mínima eficaz (pode chegar a 100 mg cada 3 dias) 20-30mg/kg/dia (máx. 800mg)	Atraso de crescimento, virilização, alterações do comportamento, dislipidémias, hipertensão arterial, intolerância à glicose, eritrocitose, hepatotoxicidade, tumores hepáticos
Antifibrinolíticos - ácido tranexâmico - ácido- ϵ -aminocapróico	- 0.5 a 2g/dia - 0.5 a 10g/dia. Pode ser necessária dose superior no início do tratamento (18g/dia)	Rabdomiólise, acidentes trombóticos, alterações gastrintestinais, <i>rash</i> cutâneo, cefaleias, tonturas, insuficiência renal

(ϵ -ACA) e o ácido tranexâmico, segundo alguns autores estes medicamentos poderão ser úteis numa situação em que não ocorra perigo de vida. Apesar de não existirem estudos controlados, há relatos de resultados satisfatórios com o ácido tranexâmico, na dose de 1g cada 3-4 horas.⁽⁶⁾ Os antifibrinolíticos são fármacos conhecidos desde o final do século XIX,⁽²¹⁾ que actuam através da inibição do plasminogénio e da plasmina,⁽⁶⁾ existindo evidências da sua utilidade no tratamento do AH desde a década de setenta.^(21,22) A posologia habitual para o ácido tranexâmico, no tratamento crónico, é de 500mg a 2g por dia.^(6,18) Relativamente ao ϵ -ACA, a posologia no tratamento crónico não se encontra bem estabelecida podendo chegar na criança aos 18g por dia nos primeiros dias de tratamento, com redução progressiva para a dose diária de manutenção de 7 a 10g, repartida em 3-4 tomas.^(1,21) Outros autores defendem esquemas terapêuticos com doses inferiores de ϵ -ACA, com doses de 2g por dia durante 3 meses com intervalos de 6 meses⁽²³⁾ ou de 0,5 a 1g por dia.⁽⁵⁾ Com as doses referidas não foram

observados os efeitos secundários associados a estes fármacos, dos quais se destacam o risco de rabdomiólise e o de acidentes trombóticos. Estes tendem a ocorrer com doses elevadas, sendo observados com mais de 30g para o ϵ -ACA.⁽²¹⁾ Por este motivo recomenda-se uma vigilância clínica e laboratorial com especial atenção às queixas musculares, e doseamentos de CPK e aldolase regulares.^(18,21) O risco de trombose implica a interrupção desta terapêutica em caso de intervenção cirúrgica. A utilização dos antifibrinolíticos parece ser mais bem sucedida no tratamento do angioedema adquirido do que no angioedema hereditário onde o tratamento com androgénios modificados é mais eficaz.^(1,24) O receio dos efeitos secundários dos androgénios modificados, tem levado no entanto a considerar os antifibrinolíticos como primeira linha na criança.^(1,18) Estes medicamentos poderão ser úteis na profilaxia a curto prazo.⁽⁹⁾ O ϵ -ACA encontra-se comercializado com o nome de Epsicaprom® (Laboratórios Bial). De acordo com a informação contida no Resumo das Características do

Medicamento a dose diária total na criança não deverá exceder os 18g/m². O ácido tranexâmico não se encontra na actualidade disponível em Portugal.

Os androgénios modificados, como o danazol, estanozolol, metiltestosterona e oxandrolona são fármacos disponíveis há várias décadas. São substâncias semelhantes à testosterona mas que foram modificadas no sentido de serem menos androgénicas e mais anabólicas.⁽²⁵⁾ Este potencial anabólico tem sido utilizado no tratamento de diversas patologias e também tem sido alvo de utilização indevida por atletas de modo a conseguirem um melhor desempenho durante as competições. O danazol é dos androgénios modificados o mais utilizado, encontra-se comercializado com o nome de Danatrol[®] (Sanofi-Synthelabo). Apesar do seu mecanismo de actuação não estar completamente esclarecido, pensa-se que a actuação dos androgénios modificados no AH seja devido à sua actividade anabólica que conduz a um aumento de produção de C1-INH.^(2,25,26) É um fármaco bastante eficaz tanto na profilaxia a curto prazo como no tratamento crónico, com resultados mais satisfatórios do que os conseguidos com os antifibrinolíticos. Infelizmente, os androgénios modificados encontram-se associados a efeitos secundários graves como atraso de crescimento, virilização, alterações do comportamento, dislipidémias, hipertensão arterial, intolerância à glicose, eritrocitose, hepatotoxicidade e os temidos tumores hepáticos, que podem ser tanto benignos como malignos.^(8,25) Por estes motivos deverá ser efectuada, antes do início do tratamento, uma revisão analítica com hemograma, bioquímica completa, marcadores de hepatite viral e uma ecografia abdominal.⁽¹⁸⁾ Após o início do tratamento deverá ser feita uma vigilância do doente com repetição das análises e ecografia abdominal, inicialmente em cada 3 a 4 meses e após 2 anos de tratamento, em cada 6 meses. Em crianças o registo da progressão estatura-ponderal e do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários não deve

ser descurado, uma vez que nesta faixa etária os efeitos secundários registados encontram-se relacionados com estes dois itens.⁽¹⁸⁾ Não existem relatos de tumores hepáticos em crianças, associados à utilização de androgénios modificados, parecendo existir um efeito dose e tempo dependente.⁽²⁵⁾ Relativamente à dose necessária, o tratamento crónico inicia-se habitualmente com 600mg por dia, podendo ser utilizadas doses superiores, devendo-se ir diminuindo progressivamente até à menor posologia capaz de controlar a doença, que pode chegar aos 100mg em dias alternados.^(1,18) Relativamente ao estanozolol, outro dos medicamentos desta classe mais utilizados no AH, a posologia varia entre os 2 e os 12mg por dia.⁽¹⁾ À semelhança do que se passa com outros medicamentos endocrinológicos, os androgénios modificados não devem ser interrompidos bruscamente. Em situações de profilaxia a curto prazo, como casos de cirurgias electivas ou procedimentos estomatológicos, deverão ser administradas 200 a 600mg por dia nos 10 dias anteriores,^(1,26) ou nos 5 dias anteriores e nos 3 dias posteriores.⁽⁶⁾ Este tipo de profilaxia é eficaz e segura mesmo em crianças, não se encontrando associada aos efeitos secundários relacionados com tratamentos prolongados.⁽⁶⁾

Relativamente a outros tratamentos disponíveis, a possibilidade da heparina ser útil no tratamento de AH não parece confirmar-se.⁽²⁷⁾ Em relação aos antihistamínicos, apesar do principal mecanismo desta doença não ser histamino-dependente e de não existirem evidências conclusivas na literatura do benefício no tratamento do AH, pelo facto de estes fármacos serem praticamente desprovidos de efeitos secundários, a sua utilização diária, em conjunto com a prevenção dos factores desencadeantes de angioedema, poderá ser útil em crianças com formas ligeiras de doença. Salieta-se que a excreção urinária da histamina encontra-se aumentada em cerca de 18% dos doentes com AH, sugerindo a participação da histamina em alguma fase do

mecanismo de angioedema.⁽²⁸⁾ Relativamente à utilização e eficácia relativa de corticosteróides e adrenalina no tratamento agudo, fará algum sentido no contexto do AH já que os primeiros são substâncias aparentadas dos androgénios modificados, enquanto que a adrenalina é um agente vasoconstrictor que poderá contribuir para a diminuição do extravasamento de plasma.

No caso da doente apresentada o diagnóstico foi essencialmente clínico já que existia uma história familiar conhecida de AH Tipo 2; os exames laboratoriais permitiram a confirmação diagnóstica desta forma pouco frequente de angioedema hereditário. Salienta-se a importância do rastreio dos familiares assintomáticos, para detecção precoce da doença e aconselhamento genético.

Actualmente as indicações para iniciar tratamento crónico com antifibrinolíticos ou androgénios modificados, são episódios de angioedema frequentes (um ou mais episódios mensais) ou um episódio com perigo de vida.⁽¹⁸⁾ Nesta criança do sexo feminino decidiu-se iniciar terapêutica diária com ácido tranexâmico, que se revelou eficaz na dose de 500mg, sem qualquer reacção adversa. O ϵ -ACA, antifibrinolítico disponível comercialmente em Portugal, apresenta maior risco de reacções adversas.^(18,21,29) O princípio da utilização de antifibrinolíticos na criança será o de prescrever a dose mínima diária necessária para controlar a doença, tendo em conta a dose máxima na criança e os cuidados já referidos. Caso o tratamento com antifibrinolíticos se venha a revelar ineficaz, estes serão interrompidos e iniciar-se-ão androgénios

Tabela 3 - Protocolo de actuação proposto na criança

Profilaxia a longo prazo

- Antifibrinolíticos: ácido tranexâmico, ou se não disponível ácido- ϵ -aminocapróico
Se ineficaz: androgénios modificados, ou concentrado de C1-INH

Tratamento da crise aguda

1. Crise grave, com envolvimento laríngeo ou crise abdominal grave

- Adrenalina por kit para auto-administração subcutânea, com posterior recurso ao SU
- Internamento em Unidade com condições para entubação endotraqueal ou traqueostomia
- Perfusão do concentrado de C1-INH
Se este não estiver disponível: plasma fresco congelado

2. Crise sem dificuldade respiratória ou dor abdominal intensa

- Maximizar dose da profilaxia utilizada (antifibrinolítico ou androgénio modificado)
- Corticosteróides

Profilaxia a curto prazo

Antes de procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos:

- Androgénios modificados nos 5 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento, ou
- Perfusão do concentrado de C1-INH, cerca de 60 a 120 minutos antes do procedimento

modificados. Deverão ser tomadas em atenção as ressalvas já enunciadas. Na literatura revista, as doses do danazol no tratamento crónico do AH na criança oscilam entre os 200mg por dia e os 100mg de 3 em 3 dias. Podem ser necessárias doses mais elevadas. Se o tratamento com androgénios modificados for contra-indicado, ineficaz ou surgirem efeitos secundários graves, poderá iniciar-se tratamento crónico com concentrado de C1-INH a cada 4-5 dias.⁽³⁰⁾

Numa situação de crise, com uma forma de apresentação ligeira de angioedema, o tratamento indicado nesta criança será maximizar a dose do antifibrinolítico, corticosteróides, e se necessário adrenalina subcutânea, podendo ponderar-se a utilização de androgénios modificados. Em situações mais graves, com risco de vida nomeadamente com edema da glote, deverá ser administrado concentrado de C1-INH (500-1000U), ou se este não estiver disponível plasma fresco congelado na dose de 5 a 15ml/kg tendo em atenção a possibilidade de exacerbação paradoxal (tabela 3).

Relativamente à profilaxia a curto prazo, a ser iniciada antes da exposição a factores de agravamento previsíveis como traumatismos iatrogénicos, nomeadamente intervenções cirúrgicas e tratamentos estomatológicos, deverá iniciar-se danazol na dose de 200 a 600mg por dia nos 5 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao acontecimento. Caso tal não seja possível, por se tratar de uma situação inesperada ou em doentes com contra-indicação para androgénios, será recomendável administrar concentrado de C1-INH nas doses recomendadas para o tratamento agudo cerca de 60 a 120 minutos antes do procedimento.^(1,15)

BIBLIOGRAFIA

1. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161:2417-29.
2. Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautodem. *Monatsh Prakt Dermatol.* 1882;1:129-31.
3. Osler W. Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci.* 1888;95:362-7.
4. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
5. Fabiana JE, Avigliano A, Dupont JC. Hereditary angioedema. Long-term follow-up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute. *Allergol Immunopathol.* 2000;28:267-71.
6. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-73.
7. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio oedema. *Br J Dermatol.* 1997;136:153-8.
8. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:194-6.
9. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976;84:580-93.
10. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S.. C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:412-3.
11. Binkley KE, Davis A III. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:546-50.
12. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356:213-7.
13. Pereira AC, Alendouro P, Lourenço M, Loureiro AC, Ribeiro H, Chieira C, Robalo Cordeiro AJA. Angioedema: défice de inibidor de C1 esterase (C1-INH). *Rev Port Imunoalergol.* 1995;3:11-7.
14. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med.* 2000;132:144-50.
15. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998;38:540-9.
16. Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80:457-61.
17. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001;161:714-8.
18. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:153-61.
19. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334:1630-4.
20. Spínola Santos A. Angioedema - Perfusão de C1-inibidor: indicações e conduta. *Rev Port Imunoalergol.* 2003;11:240-4.
21. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon Aminocaproic Acid Therapy of Hereditary Angioneurotic Edema. A Double-Blind Study. *N Engl J Med.* 1972;286:808 12.
22. Sastre CA, Vereá H, Lahoz F, Perez Guerrero J, Vallejo J. Hereditary angioedema by deficit of C1 esterase. Our experience in 8 cases. *Allergol Immunopathol.* 1979;7:141-6.
23. Madalinski K, Sabbouh K, Chorazykiewicz M, Gregorek H. C1-INH defect as an example of deficiency disease. *Immunol Invest* 1991;20:133-41.
24. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact sys-

- tem and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:870-6.
25. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001;23:1355-90.
 26. Hosea SW, Frank MM. Danazol in the treatment of hereditary angioedema. *Drugs.* 1980;19:370-2.
 27. Weiler JM, Quinn SA, Woodworth GG, Brown DD, Layton TA, Maves KK. Does heparin prophylaxis prevent exacerbations of hereditary angioedema? *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:995-1000.
 28. Brickman CM, Frank MM, Kaliner M. Urine-histamine levels in patients with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:403-6.
 29. Sastre Castillo A, Vereá H, Lahoz F, Perez Guerrero J, Vallejo J. Hereditary angioedema by deficit of C1 esterase. Our experience in 8 cases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1979;7:141-6.
 30. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:677-82.