

Androgênios Atenuados e o Tratamento do Angioedema Hereditário

Attenuated Androgens and the Treatment of Hereditary Angioedema

Adriana Smith Jorge¹, José Elabras Filho²,
Sérgio D. Dortas Junior³, Gisele Viana Pires⁴

Resumo

O angioedema hereditário (AEH) é uma patologia de curso crônico, que resulta da deficiência do inibidor de C1 (C1-INH). Esta deficiência pode ser quantitativa (AEH tipo I) ou qualitativa (AEH tipo II).

É caracterizado por edema recorrente, não pruriginoso, que pode acometer qualquer região do corpo: face, laringe (levando a risco de morte por asfixia), extremidades, genitália, órgãos intra-abdominais (causando dor abdominal, vômitos, diarreia).

O tratamento divide-se em profilático, a curto ou longo prazo, e sintomático, baseando-se sempre no impacto da doença na qualidade de vida e/ou risco de fatalidade para o paciente.

As medicações utilizadas para uso crônico são os antifibrinolíticos e os androgênios atenuados. Estes últimos são geralmente mais eficazes.

Esta revisão tem por objetivo abordar as principais opções terapêuticas para o tratamento do AEH, dando ênfase aos androgênios atenuados, que permanecem como drogas de primeira escolha pela sua eficácia e perfil de segurança.

Para a realização deste artigo, foram consultadas publicações científicas nacionais e internacionais distribuídas em periódicos e livros-texto. As referências bibliográficas foram obtidas através da base de dados Pubmed, abrangendo o período de 1974 a 2007.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4):128-132 Angioedema hereditário; inibidor de C1; androgênios atenuados; antifibrinolíticos; tratamento.

Abstract

Hereditary Angioedema (AEH) is a long course pathology, which results from C1-inhibitor (C1-INH) deficiency. It can be a quantitative (AEH type I) or qualitative (AEH type II) deficiency.

It is characterized by non-pruritic recurrent swellings in any part of the body: face, larynx (which could lead to death by asphyxia), extremities, genital area, abdominal organs (leading to abdominal pain, vomiting, diarrhea).

Treatment is divided into prophylactic, short term or long term, and symptomatic, always based on the disease's impact on patient's quality of life and/or the risk of fatality.

Medications used for long-term treatment are antifibrinolytic agents and attenuated androgens. The latter usually are more effective.

The aim of this review is to approach the main therapeutic options to be used in the treatment of AEH, emphasizing the attenuated androgens, which are still the first line option because of its efficacy and security.

During this article elaboration, national and international scientific publications, including periodicals and textbooks, were consulted. The bibliographic references were achieved from Pubmed database from 1974 to 2007.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4):128-132 hereditary angioedema; C1 inhibitor; attenuated androgens; antifibrinolytics; treatment.

1. Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estagiária do Serviço de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ)
2. Mestrado em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor Assistente da Faculdade de Medicina da UFRJ - Disciplina/Serviço de Imunologia Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ)
3. Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estagiário do Serviço de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ)
4. Doutora em Ciências Pneumológicas pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ - Disciplina/Serviço de Imunologia Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ)

Serviço de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ)

Artigo submetido em 05.12.2007, aceito em 05.09.2008.

Introdução

O angioedema hereditário teve sua primeira descrição clínica realizada em 1888, por William Osler. É uma patologia de curso crônico, que resulta da deficiência do inibidor de C1 (C1-INH), proteína sérica da família das serpinas (serine protease inhibitors), que regula a ativação do sistema complemento, da fibrinólise e da via das cininas (atuando na cascata da coagulação)^{1,2}. Esta deficiência pode ser quantitativa (AEH tipo I - 85% dos casos) ou qualitativa (AEH tipo II - 15%). É um distúrbio autossômico dominante e sua prevalência varia de 1:10000 a 1:150000 pessoas^{1,3}.

Há também o AEH estrogênio-dependente (antigamente descrito como tipo III, com história familiar positiva, acometimento do sexo feminino e início após gestação ou uso de estrogênio exógeno)^{1,3} e o angioedema adquirido (AEA), que pode ser tipo I (com produção normal de C1-INH, porém aumento do seu catabolismo e que ocorre em associa-

ção a diversas condições, como distúrbios linfoproliferativos, auto-ímmunes ou infecções) e tipo II (com auto-anticorpos de classe G ou A contra o C1-INH)³.

O AEH é caracterizado por edema recorrente, não pruriginoso que pode acometer qualquer região do corpo: face, laringe (levando a risco de morte por asfixia), extremidades, genitália, órgãos intra-abdominais (causando dor abdominal, vômitos, diarreia). Cada crise dura, geralmente, de dois a cinco dias e pode ser precedida por manifestações como mudanças no humor ou aparecimento de lesões eritematosas não pruriginosas, semelhantes ao eritema *marginatum*. É importante lembrar que alguns pacientes podem ter como manifestação apenas sintomas abdominais, sem edema periférico. A história familiar de edema e/ou sintomas abdominais recorrentes também é importante ferramenta para o diagnóstico. Outro fator importante é a não ocorrência de urticária concomitantemente^{4,5}, entretanto, Jorge *et al.* descreveram o caso de uma paciente com AEH desde a infância, que desenvolveu urticária auto-ímmune e de pressão tardia, com teste do soro-autólago e técnica de Warin positivos⁶.

A idade de início das manifestações varia da infância a vida adulta, tendendo a piorar na puberdade. As crises podem ser desencadeadas por trauma, estresse, infecções, exercícios, temperaturas extremas; sintomas pioram com uso de anticoncepcionais orais ou terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa^{1,4}.

Mulheres tendem a ter um curso mais grave da enfermidade. Quanto mais cedo for o início da apresentação dos sintomas, uma forma mais grave da doença tende a se manifestar⁷.

O edema se dá por aumento da permeabilidade vascular nas vênulas pós-capilares, sem sinais de inflamação ou de componentes alérgicos. É produto da supressão insuficiente da via das cininas, por deficiência do C1-INH, com consequente aumento de bradicinina, principal mediador do angioedema²⁻⁴.

Laboratorialmente, há diminuição de C2, C4 (por ativação descontrolada de C1 ativado) e C1-INH < 50% (exceto no tipo II, onde pode estar normal ou aumentado, mas com a função diminuída), e níveis normais de C3. O C4 costuma estar diminuído mesmo fora das crises, podendo estar indetectável durante crise e o C2 pode estar normal fora da crise. Sendo assim, a dosagem do C4 sérico é o exame de triagem para o diagnóstico^{1,5}.

Algumas drogas não devem ser administradas a pacientes com AEH, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), pois causam acúmulo de bradicinina, atuando sinergicamente com a deficiência do inibidor de C1, e os estrógenos (não se sabe ao certo o porquê, alguns estudos mostraram que podem reduzir a expressão da enzima conversora da angiotensina, tendo, assim, efeito semelhante aos IECA)^{8,9}.

Tratamento do angioedema hereditário

O tratamento do angioedema hereditário tem três objetivos principais: profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo, e tratamento das crises agudas.

É importante ressaltar que o edema do AEH não responde à epinefrina, a anti-histamínicos ou a corticosteróides, uma vez que o principal, senão único, mediador é a bradicinina.

Profilaxia a longo prazo

Esse tipo de tratamento é indicado por alguns autores para todos os pacientes com AEH, mas a maioria apenas o indica para os casos mais graves, ou seja, com crises frequentes (uma vez por mês ou mais) e/ou graves (edema de laringe, face, alças intestinais)^{1,3,5,9}, isto porque as medicações empregadas podem acarretar diversos efeitos ad-

versos, devendo-se levar em consideração o risco x benefício de seu emprego prolongado.

As medicações utilizadas para tratamento prolongado são os antifibrinolíticos e os androgênios atenuados. Estes últimos geralmente são mais eficazes, porém devem ser evitados durante a infância, gestação, lactação e em pacientes com câncer de próstata e de mama^{1,3-5,8-10}.

As crianças, como geralmente não apresentam quadros graves, dificilmente precisarão de profilaxia a longo prazo. Se houver indicação, os antifibrinolíticos são a escolha^{1,3,10}.

Alguns autores recomendam o uso de concentrado de C1-INH (não disponível no Brasil) no tratamento a longo prazo⁹⁻¹¹.

Profilaxia a curto prazo

Está indicada quando um paciente com AEH for submetido a algum procedimento cirúrgico, como por exemplo: extração dentária, procedimento endoscópico, intubação orotraqueal ou outros procedimentos cirúrgicos. Também está indicada no caso do paciente ter algum evento social importante, o qual seria prejudicado no caso de uma crise^{1,3-5,8-10}.

Pode ser realizada com concentrado de C1-INH (ou plasma fresco congelado se o concentrado de C1-INH não estiver disponível) uma hora antes do procedimento^{10,11} e repetido após uma hora caso os sintomas progridam ou não haja melhora, ou com androgênios atenuados ou antifibrinolíticos (sendo estes menos eficazes) dois a dez dias antes do evento e nos dois a três dias seguintes^{3,8,10}.

Neste caso, mesmo os androgênios atenuados podem ser prescritos para crianças e gestantes durante terceiro trimestre, uma vez que serão usados por curto período de tempo.

Tratamento da crise aguda

Exceto nos casos de edema periférico isolado ou de dor abdominal leve, os quadros agudos de AEH devem ser prontamente tratados, uma vez que podem constituir risco de vida (no caso de edema de laringe) e levar a cirurgia desnecessárias no caso de um quadro abdominal importante, que pode simular abdome agudo, além do evidente desconforto e dor que pode causar ao paciente.

Neste caso, o tratamento de escolha é o concentrado de C1-INH, na dose de 10 a 20 U/kg (500U até 50kg de peso, 1000U para indivíduos com peso entre 50 e 100 kg, e 1500U se o peso for superior a 100kg), que tem início de efeito em 20 a 60 minutos, com resolução do quadro em 24 a 36 horas^{3,8-10}.

Nos locais onde o concentrado não está disponível (no Brasil, inclusive), a alternativa é a administração de plasma fresco congelado, que contém C1-INH, entretanto, é importante ressaltar que sua administração pode agravar quadros agudos, já que contém altas concentrações de componentes do sistema complemento, além de poder provocar quadros de urticária, reação anafilactóide, hemólise e apresenta risco de transmitir doenças infecciosas^{1,3,5,10}.

As drogas utilizadas na profilaxia normalmente não têm aplicação na crise aguda, pois demoram alguns dias para fazer efeito. A exceção é o ácido tranexâmico, que pode ser usado nas crises mais leves, na dose de 1g a cada três a quatro horas, por doze a 18 horas^{8,9}.

Além disso, podem ser empregadas medicações sintomáticas, como antiespasmódicos e analgésicos e, no caso de quadro abdominal importante, reposição de fluidos generosa, devido ao extravasamento de líquido para o terceiro espaço que ocorre em consequência ao edema de alças intestinais. Também pode ser necessária intubação orotraqueal nos casos de edema grave de laringe, com obstrução ao fluxo respiratório^{1,3,8-10}.

Como citado anteriormente, epinefrina, anti-histamínicos e corticosteróides não são eficazes, apesar de muitas

vezes utilizados, entretanto, é importante chamar atenção para o fato de que pacientes com AEH não estão isentos de fazer angioedema por outra causa (por exemplo: reação a drogas) e que, neste caso, estas drogas teriam aplicação terapêutica.

Drogas utilizadas no tratamento do angioedema hereditário

Androgênios atenuados

Existem dois grupos de androgênios sintéticos: a) ésteres de testosterona, produzidos a partir da esterificação de um ácido graxo no grupamento 17 α -hidroxila da testosterona, formando um composto mais lipofílico do que a própria testosterona; b) androgênios alquilados, que têm adicionado um grupo alquila à posição 17 α da testosterona, o que retarda o metabolismo hepático do composto. Estes, quando administrados por via oral, são androgênicos, porém em menor grau do que o hormônio fisiológico e, ao contrário do que ocorre com a testosterona nativa, são hepatotóxicos¹².

Os androgênios utilizados no tratamento do AEH (danazol e estanozolol, mais comumente, e também oximetolona e oxandrolona) pertencem ao segundo grupo, ou seja, são androgênios 17 α -alquilados¹².

Eles exercem seu efeito biológico através de um único receptor intracelular (o NR3A, o mesmo utilizado pela testosterona natural), que está presente no aparelho reprodutor, ossos, músculos esqueléticos, cérebro, fígado, rins e adipócitos. Algumas de suas ações são mediadas por enzimas como a 5 α -redutase e a aromatase^{12,13}.

Ao se ligarem a este receptor intracelular, os androgênios podem gerar uma série de efeitos, de acordo com o sítio de ligação. O efeito provavelmente mais conhecido e mais associado ao seu uso é o anabólico-miotrófico, decorrente do acúmulo de nitrogênio estimulado pelos androgênios. Por esta razão, os androgênios são usados por atletas em busca de uma melhora de sua performance e também podem ser utilizados por pacientes com enfermidades que causem caquexia, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a síndrome da imunodeficiência adquirida¹³.

Considerando o tratamento do angioedema hereditário, a ação dos androgênios se dá pelo estímulo da síntese hepática do inibidor de C1¹², proteína esta que se encontra deficiente quantitativa ou qualitativamente nesta enfermidade. A descrição de seu uso e eficácia foi feita pela primeira vez por Spaldin, em 1960¹⁴.

O uso destes fármacos pode acarretar alguns efeitos adversos, sendo que o principal é a hepatotoxicidade. Pode causar não só aumento de transaminases, como também icterícia colestatia (dose e duração dependentes)¹⁵, sendo que na presença de doença hepática prévia ou se houver uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas, os efeitos adversos podem ser potencializados.

Outras complicações hepáticas já descritas são a peliose hepática¹⁶⁻¹⁹ (cistos hemorrágicos no parênquima hepático), necrose³ e neoplasias hepáticas benignas (ex.: hiperplasia difusa, hiperplasia nodular focal) e malignas (carcinoma hepatocelular, que surgiu, em média, após 72 meses de uso do fármaco)²⁰, geralmente com regressão das lesões após suspensão do tratamento, mesmo no caso de lesão maligna. Este fato, associado ao curso geralmente benigno da doença, aos níveis de alfa-feto proteína raramente elevados e à raridade do aparecimento de metástases, levantou dúvidas sobre a natureza maligna do carcinoma hepatocelular associado ao uso de androgênios sintéticos.

Sendo assim, antes de iniciar terapia com androgênios, deve ser realizado rastreamento para possível hepatopatia pré-existente e os pacientes em uso prolongado devem ser acompanhados clínica, laboratorial e radiologicamente, com dosagem dos marcadores de função hepática a cada

dois a três meses e exame de imagem a cada cinco a seis meses¹³.

Outros efeitos adversos incluem virilização (mais comum com ésteres de testosterona), com voz grave, hirsutismo, acne e aumento clitoriano. Em mulheres em idade reprodutiva é comum haver amenorréia, queda de cabelo, alterações na libido e retenção hídrica. Em crianças, o uso destes hormônios pode causar fechamento precoce das epífises, com diminuição da estatura final¹³. Alterações comportamentais também podem ser causadas; além de mudanças na libido, pode haver melhora ou piora de depressão; sintomas psicóticos e maníacos também já foram associados ao uso de androgênios sintéticos. Estudos também mostraram efeito sobre o perfil lipídico, com diminuição do HDL, aumento do LDL e retorno ao normal aproximadamente um mês após a interrupção da terapia com androgênios atenuados^{1,13}.

Foram descritos, ainda: resistência à insulina, intolerância à glicose, supressão das gonadotrofinas, atrofia testicular, cefaléia, náuseas, constipação intestinal, mialgias, câimbras, hipertensão arterial, fadiga e cistite hemorrágica^{1,3}. Os androgênios sintéticos utilizados mais frequentemente no tratamento do AEH são o danazol e o estanozolol (não disponível no Brasil). Este último parece provocar efeitos adversos mais raramente³, o que, em última análise, eleva sua eficácia, pelo fato de facilitar o uso de doses adequadas da medicação²¹. Sua eficácia se dá pelo fato de estimular a produção do C1-INH¹², evitando crises de angioedema e normalizando os níveis do C1-INH e do C4, conseqüentemente. É importante ressaltar que, na maioria dos casos, a dose que controlará os sintomas não será suficiente para normalizar os parâmetros laboratoriais. Deve-se atentar para o fato de que aumentar a dose da medicação objetivando a normalização laboratorial será maléfico para o paciente, visto os inúmeros efeitos adversos que podem ocorrer²².

Outras drogas também utilizadas no tratamento do AEH, porém menos frequentemente são a oximetolona e a oxandrolona. A primeira está liberada para uso em casos de anemia por produção deficiente de eritrócitos, mas já foi demonstrada sua eficácia no AEH, como no estudo de Scheffer *et al*²³, onde foram administrados 5mg por dia de oximetolona a 16 pacientes com AEH e 15 permaneceram assintomáticos.

As doses recomendadas são:

Na profilaxia a longo prazo:

- Danazol: dose inicial de 400 a 600mg/dia por um mês, sendo, então, reduzida para menor dose eficaz, que, para a maioria dos pacientes está entre 50 e 200 mg/dia^{1,3-5,8-10}. Nas crianças, recomenda-se dose inicial de 50mg/dia; se necessário, pode-se aumentar até 200mg/dia. Como dose de manutenção, 2,5 mg/kg/dia; Pode ser utilizado também o regime de doses intermitentes, até a cada três dias²⁴.
- Estanozolol (indisponível no Brasil): dose inicial de 4 a 6mg/dia por um mês, reduzindo, então, para menor dose efetiva, geralmente de 0,5 a 2mg/dia^{1,3-5,8-10, 29}.
- Oxandrolona: iniciar com 0,1mg/kg/dia e reduzir para menor dose eficaz, até em dias alternados²¹.
- Oximetolona: 5mg/dia²².

Na profilaxia a curto prazo:

- Danazol: 100 a 600mg/dia, pelo tempo estipulado (dois a dez dias antes e dois a três dias depois do evento)^{1,3-5,8-10}. Para crianças, dose de 5mg/kg/dia, até o máximo de 600mg/dia²⁴.
- Estanozolol: 2 a 6mg/dia, pelo tempo estipulado^{1,3-5,8-10,29}.

Os androgênios atenuados devem ser evitados em gestantes, pacientes com câncer de próstata e de mama, com

disfunção hepática e com síndrome nefrótica; em crianças, deve-se evitar o uso prolongado¹⁰.

Antifibrinolíticos

Sua ação terapêutica se dá através da inibição da plasmina, que tem capacidade de ativar o C1 e o fator XII de Hageman e degrada o C1-INH, logo, sua inibição seria benéfica. Outra teoria seria inibição da ativação do C1 por imunocomplexos⁵. Seu principal efeito adverso é o risco de eventos tromboembólicos.

Geralmente são menos eficazes do que os androgênios, porém são os fármacos de escolha para os casos em que estes são contra-indicados, como em crianças e gestantes.

As drogas pertencentes a este grupo usadas no tratamento do AEH são:

- Ácido ϵ aminocaprílico: utilizado para tratar AEH desde 1966, sua ação se dá através da inibição da plasmina, com consequente bloqueio da fibrinólise e da formação de fragmentos de C2b. Não altera os níveis séricos de C1-INH ou de C4. É contra-indicado se houver hipersensibilidade ao fármaco, enfermidade renal (é excretado pela urina) e predisposição à trombose¹.
- Ácido tranexâmico: atua por inibição competitiva dos ativadores do plasminogênio, bloqueando a ação da plasmina¹. Suas contra-indicações são as mesmas do ácido ϵ aminocaprílico, sendo que efeitos adversos são menos relatados com seu uso, tornando-o o medicamento de escolha para o tratamento do AEH em gestantes (sendo que o ideal é não usar qualquer droga neste período).

Doses recomendadas:

Na profilaxia a longo e curto prazo:

- Ácido ϵ aminocaprílico: 8 a 12g/dia, dividido em quatro tomadas. Crianças menores de onze anos: 6g/dia; maiores de onze anos: 12g/dia^{3,10}.
- Ácido tranexâmico: dose inicial de 0,5 a 1g até quatro vezes ao dia, sendo, então, reduzida para 0,5g uma a duas vezes ao dia ao diminuírem os sintomas. Crianças: 20-40mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 3g/dia^{10,24}.

Os efeitos adversos são comuns a ambas as drogas e consistem em: náuseas, vômitos, tonteados, diarreia, cefaléia, hipotensão postural, mialgia e fraqueza muscular^{1,3}.

Concentrado de inibidor de c1

É o tratamento de escolha para as crises agudas de AEH, incluindo gestantes. Disponível na Europa, Canadá e Austrália, porém ainda indisponível em muitos países, incluindo Brasil e Estados Unidos. É obtido através de um pool de plasma humano e, portanto, apresenta risco de transmissão de doenças, atualmente mínimo devido a técnicas de inativação viral empregadas na sua fabricação, mesmo assim, deve-se informar o paciente dos riscos e monitorá-lo continuamente.

Dose recomendada:

Na crise aguda: infusão venosa de 1000 a 2000 UI^{8,10,25}.

Alguns estudos também defendem seu uso em profilaxia de curto prazo (principalmente antecedendo procedimentos cirúrgicos, com administração venosa de 500 a 1500 UI) e até mesmo como profilaxia a longo prazo, com infusões de 500UI uma a duas vezes por semana, por um ano ou mais^{10,11,25}.

Plasma fresco congelado

É a alternativa ao concentrado de C1-INH nos locais onde este não está disponível, já que C1-INH está presente em sua composição. Como não sofre processo de inativação viral, o risco de transmissão de doenças é maior do

que o do concentrado de C1-INH, além disso, o volume a ser infundido (duas unidades) e o tempo de infusão são maiores, assim como o risco de provocar reações adversas. Como citado anteriormente, possui componentes do complemento, o que pode agravar o quadro agudo.

A dose recomendada para adultos é a infusão venosa de 2 U^{1,3,5,8}. Para crianças, a dose recomendada é de 1 a 2U de plasma fresco congelado (10ml/kg)²⁴.

Perspectivas para o futuro

Novas drogas vêm sendo desenvolvidas e testadas para serem usadas futuramente no tratamento do AEH.

Inibidores da caliceína

A caliceína, proteína sintetizada na forma de pré-caliceína pelos hepatócitos, circula no plasma ligada ao substrato cininogênio de alto peso molecular. Ao ser ativada, o que ocorre em maior grau quando há deficiência de C1-INH, libera bradicinina do seu substrato (cininogênio)²⁶. A bradicinina é um potente vasodilatador, o que gera edema. Sendo assim, ao inibir a caliceína, não haveria edema.

Há mais de 25 anos, a aprotinina, inibidor da caliceína extraído dos pulmões de bovinos, mostrou-se eficaz no tratamento do AEH. Pelo risco de reações anafiláticas graves, foi retirada do mercado após o concentrado de C1-INH ter sido desenvolvido.

Recentemente, o DX-88 (ou Dyax) foi desenvolvido e vem sendo testado em pacientes com AEH. É um inibidor da caliceína recombinante, mais potente e mais seletivo para caliceína plasmática do que o C1-INH²⁶. É uma mutação do domínio Kunitz do inibidor tecidual (aprotinina)²⁶, que ainda está passando por estudos experimentais na Europa e América do Norte.

Antagonistas da bradicinina

Como a bradicinina é considerada como sendo o principal mediador do edema nos pacientes com AEH, bloquear a sua ação seria útil para o tratamento desta doença.

O Icatibant é um peptídeo sintético, que atua como potente antagonista da bradicinina³. Ele se liga ao receptor B2 da bradicinina, impedindo que esta se ligue e inicie seus efeitos³. Possui a mesma afinidade pelo receptor que a bradicinina e não é degradado pelas enzimas que a clivam, enzima conversora da angiotensina e carboxipeptidase³. Em estudo conduzido por Bork *et al.*²⁷, o Icatibant mostrou-se eficaz no tratamento da crise aguda de AEH.

Inibidor de c1 recombinante

Nos últimos anos, vem sendo desenvolvido um inibidor de C1 recombinante, produzido no leite de coelhos transgênicos³. Sua meia-vida é menor do que a do inibidor de C1 derivado do plasma humano devido a diferenças na glicosilação³, entretanto, os resultados iniciais em pacientes com AEH têm sido encorajadores, no que diz respeito à tolerância e à segurança da medicação²⁸.

A levedura *Pichia pastoris* tem sido usada para produzir proteínas recombinantes²⁸ e o C1-INH também foi expresso nesta levedura, o que constitui uma promessa para o futuro, porém os estudos ainda se encontram em fase muito inicial.

Conclusão

O angioedema hereditário é uma enfermidade de caráter crônico, caracterizado por surtos de edema que podem acometer qualquer região do corpo, incluindo órgãos viscerais. Além dos evidentes transtornos físicos, com risco de vida inclusive (caso acometer as vias respiratórias superiores), também pode acarretar prejuízo emocional aos pacientes, uma vez que as crises de edema podem limitar suas

atividades diárias e a possibilidade de uma crise grave gera ansiedade e apreensão. Isto tudo faz com que o tratamento do AEH seja de extrema importância.

Em muitos casos, o paciente necessita de tratamento e/ou profilaxia por tempo prolongado. Sendo assim, saber quais são as opções disponíveis, como administrá-las, seus potenciais efeitos adversos e como escolher a melhor droga para cada caso é primordial para os profissionais que tratam pacientes com AEH.

Os androgênios atenuados são a primeira opção para a profilaxia a longo prazo do AEH na maioria dos casos, sendo empregados há mais de 30 anos em seu tratamento. Os utilizados para este fim são os 17 α -alquilados, com metabolização hepática mais lenta (o que permite sua utilização por via oral) e menor efeito androgênico do que a testosterona fisiológica.

Além de evitarem crises, têm a capacidade de normalizar os exames laboratoriais. Contudo, não devem ser usados como tratamento de crises agudas, pois demoram a apresentar efeito, neste caso, deve ser administrado concentrado de C1-INH, quando disponível, ou plasma fresco congelado.

Algumas drogas vêm sendo desenvolvidas e testadas para o tratamento do AEH (como é o caso dos inibidores da calcitreína, do inibidor de C1 recombinante e dos antagonistas da bradicinina), entretanto, até o momento, os androgênios são a droga de primeira escolha (exceto em crianças e gestantes e em alguns outros casos isolados de comorbidades) para uso nesta entidade clínica, com eficácia e segurança comprovados.

Referências

1. França AT, Valle SOR. Urticária e Angioedema - Diagnóstico e Tratamento. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.
2. Davis III AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:195-203.
3. Agostoni A, A-Pürsün E, Burkley KE. 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.
4. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci* 2003; 29:239-245.
5. Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, *et al.* Middleton's Allergy Principles & Practice. 6. ed. Philadelphia: Mosby, Inc, 2003.
6. Jorge AS, Cruz F, Elabras Filho J, Luiiele JG, Levy SAP, França AT. Urticária crônica associada a angioedema hereditário. *Rev bras alerg imunol* 2006;29:S30.
7. 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.
8. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:221-7.
9. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L *et al.* Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
10. Fay A, Abinum M. Current management of hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*; 2002; 55:266-70.
11. Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Beriner[®] P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci* 2003;29:247-54.
12. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, *et al.* Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.
13. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001;23:1355-90.
14. Chagas KN, Arruk VG, Andrade MEB. Angioedema hereditário: considerações sobre terapia. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50: 314-19.
15. Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. *Med Toxicol* 1987;2:112-60.
16. Nadell J, Kosek J. Peliosis hepatis. Twelve cases associated with oral androgen therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101: 405-10.
17. Bagheri SA, Boyer JL. Peliosis hepatis associated with androgenic-anabolic steroid therapy. A severe form of hepatic injury. *Ann Intern Med* 1974;81:610-18.
18. Wakabayashi T, Onda H, Tada T, Iijima M, Itoh Y. High incidence of peliosis hepatis in autopsy cases of aplastic anemia with reference to anabolic steroid therapy. *Acta Pathol Jpn* 1984; 34:1079-86.
19. Altaly C, Alikasifoglu M, Kasa A. Analysis of 65 Turkish patients with congenital congenital plastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia): HacaHepe experience. *Clin Genet* 1997;51:296-302.
20. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin Liver Dis* 1987;7:230-36.
21. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostini 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.
22. Churc JA. Oxandrolone treatment of childhood hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:377-8.
23. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of impeded androgen (oxymetholone) therapy of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:275-80.
24. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007;120:e713-22.
25. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Fust G *et al.* Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:941-7.
26. Williams A, Baird LG. DX-88 and HAE: a developmental perspective. *Transfus Apher Sci* 2003;29:255-8.
27. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant) *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503
28. Nuijens J, Van Doorn M, Van Dam T, Burggraaf J, Eerenberg A, Levi M *et al.* A phase I study of recombinant human C1-INH in asymptomatic patients with hereditary angioedema – HAE. *Int Immunopharmacol* 2002; 2:1315-16.
29. Sloane D, Lee C, Sheffer A. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:654-8.

Correspondência:
Adriana Smith Jorge
Fone/Fax: 0XX-21-2235.0347
Rua Aníbal de Mendonça, 122/202 – Ipanema
22410-050 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: drismith@hotmail.com