



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

**PORTARIA Nº 880, DE 12 DE JULHO DE 2016**

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH), critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 109/SAS/MS, de 10 de março de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 47, de 11 de março de 2010, seção 1, páginas 62-6.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

### ANEXO

#### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

#### ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO ASSOCIADO À DEFICIÊNCIA DE C1 ESTERASE (C1-INH)

##### 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada com pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed e EMBASE usando a estratégia de busca “angioedema, hereditary”[mesh] AND “drug therapy”[mesh] com os limites: tipo de estudo (ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados). Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia com danazol.

Adicionalmente, foi realizada revisão na MEDLINE/PubMed sobre a eficácia e a segurança do uso de agentes antifibrinolíticos no tratamento do angioedema hereditário. A estratégia de busca utilizada foi “angioedema, hereditary”[mesh] AND “antifibrinolytics agents”[mesh], com o limite tipo de estudo (ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados). Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia.

As bibliografias dos artigos incluídos também foram revisadas e artigos não indexados também foram incluídos. Outras fontes consultadas para elaboração deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foram livros-texto e o *UpToDate* versão 17.3.

Em 29/02/2016 foi realizada atualização da busca na literatura. Foram incluídos estudos controlados, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises avaliando a terapêutica do angioedema hereditário. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “Angioedemas, Hereditary”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis”, sendo localizados 34 estudos; nenhum foi selecionado para leitura na íntegra.

Na base Embase utilizou-se a estratégia “angioedema:ti AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim”, tendo sido localizados 102 estudos; destes, quatro foram selecionados para leitura na íntegra e um foi incluído neste Protocolo.

Também foi realizada busca na biblioteca Cochrane com a estratégia “hereditary angioedema”, não sendo localizado nenhum estudo.

Foi consultado também o *UpToDate*® versão 19.3.

Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos e intervenções não disponíveis no Brasil e incluídos outros artigos de conhecimento dos autores, resultando na inclusão de oito novas referências, bem como de um relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

##### 2 INTRODUÇÃO

Angioedema é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo e que ocorre devido ao aumento temporário da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores vasoativos. Ele geralmente ocorre como parte da urticária, estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Quando o angioedema ocorre de forma repetida e sem pápulas, o paciente provavelmente apresenta angioedema hereditário (AEH) ou angioedema adquirido (AEA), sendo este o mais frequente (1).

O AEH é uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável. A classificação mais atualizada do AEH (1) agrupa os pacientes naqueles com deficiência do inibidor da C1-esterase (C1-INH), codificado pelo gene *SERPING1* (2-11), e naqueles sem deficiência de C1-INH (antigo tipo 3). O C1-INH é uma molécula inibidora da calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma; quando deficiente, ocorre aumento dos níveis de bradicinina, nanopeptídeo que tem ação vasodilatadora, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas. O AEH sem deficiência do C1-INH pode ser idiopático ou causado pela presença de mutação em heterozigose no gene que codifica o fator de coagulação XII. Essa forma de AEH ocorre principalmente no sexo feminino, devido aos níveis elevados de estrogênio.

A forma mais comum de AEH é aquela associada à deficiência do C1-INH. Ocorre em 80%-85% dos casos, e os níveis plasmáticos do C1-INH usualmente estão reduzidos em 5%-30% do normal. No tipo 2, que corresponde a 15%-20% dos casos, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade está abaixo de 50% do normal (12). A classificação em tipo 1 e 2, portanto, depende da presença de defeitos quantitativos do C1-INH (tipo 1) ou de defeitos funcionais do C1-INH (tipo 2) (12).

História familiar positiva fortalece a suspeita diagnóstica de AEH, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Não há estudos de prevalência do AEH no Brasil. Estima-se que 1:10.000-50.000 indivíduos sejam afetados pela doença (8).

O AEH manifesta-se pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades (2,3), e afeta os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo desencadear edema de glote ou cólicas abdominais, respectivamente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Além disso, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdômen agudo, e muitos pacientes acabam sendo submetidos à laparotomia exploradora desnecessariamente. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez (2-5). A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária, e em pacientes com história familiar (7).

O AEA pode ser idiopático (dos tipos histaminérgico e não histaminérgico), ocorrer devido ao uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou, ainda, ser devido à deficiência não genética do C1-INH (1,5,9). Nessa última situação, a idade de início das manifestações clínicas é geralmente superior à do AEH, sem história familiar, e a metade dos pacientes possui doença hematológica subjacente, tais como gamopatia monoclonal de origem incerta ou neoplasia de células B. O AEA do tipo histaminérgico é a forma mais comum de angioedema, e o seu tratamento envolve anti-histamínicos e corticoides (1).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Como pode ser uma doença genética, também está indicada a realização de aconselhamento genético.

Em relação ao tratamento, este Protocolo refere-se somente ao AEH associado à deficiência do C1-INH, uma vez que esta é a única forma que possui tratamento aprovado e evidência que lhe dê suporte. Para as demais formas, existem apenas pequenos estudos não controlados e o uso dos medicamentos é *off label* (1).

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

- D84.1 Defeito no sistema complemento

### 4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AEH associado à deficiência do C1-INH (tipos 1 e 2) é obtido pela presença dos seguintes critérios (8-11):

- Anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e
- Evidência bioquímica [constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional do C1-INH (função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento]. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises; OU
- Evidência genética (presença de mutação patogênica em *SERPING1*) da doença.

### 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de AEH com deficiência de C1-INH conforme critérios especificados no item Diagnóstico.

### 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo (1,13,14):

- Mulheres com sangramento genital de origem desconhecida;
- Disfunção grave hepática, renal ou cardíaca;
- Gravidez ou lactação, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos androgênicos no sexo feminino;
- Porfíria;
- Hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento;
- Tumor dependente de androgênio (neoplasia de fígado ou de próstata);
- História de icterícia ou *pruritus gravidarum*;
- Presença ou história de eventos tromboembólicos;
- Crianças (até 12 anos de idade).

### 7 CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com AEH não associado à deficiência de C1-INH, assim como crianças até 12 anos de idade, deverão ser considerados casos especiais e encaminhados para acompanhamento em serviços de referência.

Os pacientes expostos a situações que possam desencadear um evento grave, tais como manipulação da cavidade bucal para cirurgia odontológica ou manobras endoscópicas, devem



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

utilizar o danazol com intuito profilático, conforme orientação constante no item Esquema de Administração (15-26).

### 8 TRATAMENTO

O tratamento do AEH com deficiência de C1-INH pode ser subdividido em:

- a) profilaxia de crises e
- b) tratamento das crises

Para a profilaxia das crises já foram avaliados agentes anti-fibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico e ácido tranexâmico, inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, respectivamente) e andrógenos atenuados, estes com maior eficácia (8-12,15-21).

Entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, dado o maior nível de evidência de benefício. Ensaio clínico duplo-cego com nove pacientes comparou 93 cursos de 28 dias de danazol ou placebo em pacientes com angioedema hereditário. As crises ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% do danazol ( $p < 0,001$ ). Análise do efeito do danazol demonstrou que as crises ocorreram mais tardiamente nos pacientes durante um curso de placebo precedido de um curso de danazol (média de 14 dias contra 9 dias se precedido de placebo;  $p < 0,05$ ). Não houve diferença de efeitos adversos nos dois grupos (cursos) (19). Considerando a magnitude do efeito nesse ensaio clínico, o danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha nessa doença para a prevenção de novas crises (22-25).

Os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados (26). A busca realizada não encontrou ensaios clínicos randomizados contra placebo (ou contra danazol) envolvendo o ácido épsilon aminocaproico. Em relação ao ácido tranexâmico, foi localizado um ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, com cinco pacientes; efeito benéfico foi observado em três deles. (27). Assim, o danazol permanece como o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica, e por isso recomendado neste PCDT como agente profilático das crises de AEH (28).

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol (8,10). Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco. O icatibanto, um antagonista seletivo do receptor tipo II da bradicinina é comercializado no Brasil para tratamento de crises em maiores de 18 anos. Sua eficácia no tratamento de crises de AEH foi avaliada em três ensaios clínicos (FAST 1, 2 e 3), nos quais foi comparado com placebo (FAST-1 e 3) e com ácido tranexâmico (FAST-2). No estudo FAST-1, indivíduos com crises de gravidade moderada ou alta foram randomizados para receber icatibanto 30 mg por via subcutânea ( $n=27$ ) ou placebo ( $n=29$ ). Nesse estudo, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, definido como o tempo (mediana) até alívio clinicamente relevante do sintoma índice (2,5 *versus* 4,6 horas com icatibanto e placebo, respectivamente;  $p=0,14$ ). Oito pacientes tiveram edema de laringe e receberam icatibanto em regime aberto; destes, três usaram medicamento de resgate (concentrado de C1, opioides, antieméticos) dentro de 24 horas após a administração de icatibanto (29).

No estudo FAST-2, pacientes com sintomas moderados ou graves foram randomizados para icatibanto 30 mg ( $n=36$ ) ou ácido tranexâmico ( $n=38$ ) uma vez ao dia por 2 dias consecutivos. O cegamento foi quebrado no caso de desenvolvimento de edema de laringe, de forma que esses casos viessem a receber icatibanto; houve ainda uma extensão aberta em que



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

foi avaliado o retratamento de crises subsequentes com icatibanto. O tempo (mediana) para alívio do sintoma índice foi de 2 horas no grupo icatibanto e 12 horas no grupo controle ( $p < 0,001$ ). Três pacientes tiveram sintomas laríngeos e receberam icatibanto; destes, nenhum usou medicamento de resgate, e um veio a ser intubado. No estudo FAST-1, não foram observados efeitos adversos graves. No estudo FAST-2, 11% dos indivíduos no grupo icatibanto e 3% no grupo controle desenvolveram efeitos adversos graves (29).

No estudo FAST-3, pacientes foram randomizados para receber icatibanto ( $n=46$ ) ou placebo ( $n=47$ ) dentro de 6 ou 12 horas, de acordo com a gravidade dos sintomas. Pacientes com sintomas laríngeos graves ( $n=5$ ) receberam icatibanto em esquema *open-label*. O desfecho primário, para pacientes com sintomas abdominais ou cutâneos foi o tempo até melhora de 50% da gravidade dos sintomas; para pacientes com sintomas laríngeos, foi o tempo até a redução de 50% da pontuação na escala visual de gravidade dos sintomas. Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao desfecho primário entre pacientes com sintomas abdominais/cutâneos que receberam icatibanto e placebo (2 *versus* 19,8 h, respectivamente;  $p < 0,001$ ); já em pacientes com sintomas laríngeos não se observou diferença estatisticamente significativa (2,5 e 3,2 h para icatibanto *versus* placebo, respectivamente) (30).

Críticas aos estudos com icatibanto incluem a falta de comparação com tratamento ativo (plasma) e problemas na apresentação dos dados. Em todos os estudos, foi permitido o uso de medicamentos de resgate, incluindo concentrado de C1; entretanto, o impacto de cointervenções nos resultados não foi devidamente avaliado. Desfechos duros como a necessidade de intubação e tempo de hospitalização também não foram avaliados. Além disso, o delineamento aberto prejudicou a avaliação do efeito para sintomas laríngeos. Dessa forma, o uso do icatibanto não foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) em junho de 2015, após Consulta Pública ([http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_IcatibantoAngioedema\\_C\\_P.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_IcatibantoAngioedema_C_P.pdf)) (31) e, sendo assim, não está indicado neste Protocolo.

### 8.1 FÁRMACO

- Danazol: cápsula de 100 e 200 mg

### 8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Danazol: 200 mg, por via oral, divididos em duas administrações diárias, durante o primeiro mês. Após o primeiro mês, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial (ver Monitorização). Dose máxima diária de 600 mg para profilaxia a longo prazo (o uso de doses acima de 200 mg/dia, nesses casos, deve ser considerado somente em casos especiais – item 7 Casos Especiais) (14).

Nos casos em que o paciente será exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, o danazol deve ser administrado na dose de 400-600 mg/dia nos 5 dias anteriores ao procedimento, e nos 3 dias posteriores ao procedimento (1).

### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido continuamente. A menor dose do medicamento deve ser estabelecida para o controle dos sintomas clínicos e minimização dos efeitos adversos. Na presença de tumores hepáticos, o tratamento deve ser interrompido.





## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

### 8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número ou da gravidade das manifestações de angioedema.

### 9 MONITORIZAÇÃO

Após o primeiro mês de tratamento, avaliar a resposta clínica (ausência de evento agudo) e laboratorial (atividade da C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais). Se o resultado inicial for satisfatório, promover a redução da dose do danazol para a menor dose capaz de controlar os sintomas clínicos. Com vistas a reduzir o potencial para efeitos adversos, a menor dose eficaz deve ser a utilizada (32).

O paciente deve ser acompanhado pela possibilidade de desenvolver adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna (pseudo-tumor cerebral) com o uso prolongado de danazol (33). É controversa a associação entre o uso de danazol e o risco aumentado de aterosclerose (34-36). Estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes em uso de danazol demonstram que o benefício da prevenção de crises é maior em casos mais graves e que a monitorização de efeitos adversos deve ser mandatária (17,18). Farkas et al. (37), em um estudo longitudinal e retrospectivo, avaliaram 92 pacientes com AEH, sendo 46 em uso de danazol (dose diária de manutenção: 33-200 mg/dia) e 46 sem tratamento, por um período mínimo de 4 anos, não sendo encontradas, entre os dois grupos, diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros de função e de ultrassonografia hepática. Tais autores sugerem que o desenvolvimento de tumores hepáticos associado ao uso de danazol está associado a doses diárias elevadas desse medicamento (400-800 mg), à falta de monitorização dos pacientes e ao maior tempo de uso do danazol (neste caso, independente da dose), e chamam a atenção para a necessidade de definição da menor dose clinicamente eficaz.

Efeitos androgênicos, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual e acúmulo de gordura, entre outros, devem ser acompanhados.

Em relação aos efeitos adversos, devem ser avaliados hematócrito, hemoglobina, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídeos, e realizado exame qualitativo de urina a cada 6 meses (38). A maioria das alterações bioquímicas associadas é dependente de dose e sem repercussão clínica, mas deve ser controlada de forma individualizada, sendo raramente necessária a suspensão do medicamento.

Inexiste evidência, a longo prazo, de aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares ou de complicações ateroscleróticas em pacientes tratados com o danazol. Sugere-se ultrassonografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular, complicações raras que tendem a ocorrer após 10 anos do início do tratamento, mesmo com o uso de baixas doses de danazol, e que nem sempre são precedidas por história de doença hepática ou de alteração de testes de função hepática (38,39).

Em pacientes em uso de danazol e carbamazepina podem ocorrer significantes aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises (1).

### 10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses do medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

### 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

### 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(5):602-16.
2. Atkinson J. Pathogenesis and clinical manifestations of hereditary angioedema [Internet]. UpToDate; 2008. [acesso em 07 mai 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~khRaD40Nj4l03q>.
3. Morgan BP, Harris CL. Complement therapeutics; history and current progress. *Mol Immunol*. 2003;40(2-4):159-70.
4. Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):195-203.
5. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):144-50.
6. Binkley KE, Davis AE 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):215-9.
7. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2417-29.
8. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1229-35.
9. Kirschfink M, Grumach AS. Deficiências de complemento. In: Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 497-513.
10. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):274-81.
11. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):719-23.
12. Atkinson J, Cicardi M, Sheffer A. Diagnosis of hereditary and acquired angioedema (C1 inhibitor disorders). In: Up ToDate, Rose, BD (Ed), Up To Date, Waltham, MA. 2008.
13. Davis-Lorton M. An update on the diagnosis and management of hereditary angioedema with abnormal C1 inhibitor. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(2):151-7.
14. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):475-83.
15. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):225-31.





## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

16. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):239-45.
17. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-61.
18. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S13-8.
19. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S19-22.
20. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153-61.
21. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol.* 2002;55(4):266-70.
22. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):221-7.
23. Bowen T, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, MacSween M, Warrington R. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):205-14.
24. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444-8.
25. DrugDex. Micromedex Healthcare Series – Integrated Index® System [CD-ROM]. Vol. 120. 1974-2004.
26. Atkinson J. Prevention of attacks in hereditary angioedema. UpToDate; 2009. [acesso em 07 mai 2010]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~q4q8ma\\_EQaw\\_FP..](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~q4q8ma_EQaw_FP..)
27. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192(4):293-8.
28. Zuraw B, Bingham CO. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 04 set 2014]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?source=related\\_link](http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?source=related_link)
29. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532-41.
30. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):529-37.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2015. [acesso em 29/02/2016]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_IcatibantoAngioedema\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_IcatibantoAngioedema_CP.pdf)



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

32. Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(2):89-98.
33. Wickersham RM, editor. *Drug facts and comparisons.* St. Louis: Wolters Kluwer Health Inc.; 2007.
34. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4):864-9.
35. Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, et al. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis.* 2008;198(1):184-91.
36. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008;30(12):2314-23.
37. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419-26.
38. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(2):99-107.
39. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(4):281-288.e7.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

Danazol

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento **danazol**, indicado para o tratamento do **angioedema hereditário associado à deficiência de C1-INH**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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

- redução do número ou gravidade das manifestações do angioedema.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, o médico deverá ser avisado imediatamente;
- pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno; portanto, o uso do danazol durante a amamentação não é indicado;
- os efeitos adversos já relatados são os seguintes: náusea, vômitos, diarreia, dores de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva.
- o medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

( ) Sim ( ) Não

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