



ABORDAGENS PROFILÁTICAS NO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: UMA REVISÃO ABRANGENTE

ALEJANDRO TEJADAS ALVES; ISABELA PEREIRA MARINHO; SÉRGIO RICARDO MONDADORI FILHO; PAMELLA RENATA MARINHO MIRANDA

RESUMO

Introdução: o Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença rara e hereditária, caracterizada por episódios recorrentes de inchaço (edema) nas camadas profundas da pele, mucosas e tecidos subcutâneos, frequentemente resultando em complicações graves, como obstrução das vias aéreas. A deficiência ou disfunção do C1 inibidor, uma proteína chave do sistema complemento, está no cerne da patogênese da doença. Embora o tratamento de crises agudas seja essencial, as abordagens profiláticas são fundamentais para a prevenção de episódios e melhora da qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão abrangente das abordagens profiláticas no AEH, avaliando as estratégias disponíveis e os resultados clínicos associados a diferentes tratamentos, com ênfase nas opções mais eficazes e nas diretrizes atuais para manejo da doença. **Metodologia:** foi conduzida uma revisão integrativa de estudos nos últimos 5 anos. Foram considerados ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões de estudos, editorial e carta. A análise inclui diversas abordagens profiláticas, tais como eficácia do lanadilumabe, inibidores de C1, profilaxia de longo prazo com danazol e edição genética com Crispr-Cas9 de KLKB1. **Resultados:** Esta revisão integrativa analisou as principais profilaxias para os impactos causados ao paciente pelo angioedema hereditário com ênfase na história de seus três tipos principais de intervenção: à curto prazo, longo prazo e em demanda. Os estudos revisados indicaram que a profilaxia à longo prazo demonstrou eficácia superior na redução da frequência e gravidade dos episódios de edema e suas complicações. Ademais, ensaios empíricos demonstraram maior eficácia à profilaxia ao produzir um tratamento individualizado, visto que os efeitos colaterais podem ser reduzidos ao avaliar a concentração dos medicamentos utilizados. Entretanto, o surgimento de novos protocolos e tratamentos mais eficazes torna-se necessário para estabelecer diretrizes clínicas. **Conclusão:** a profilaxia no Angioedema Hereditário é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e evitar complicações graves. O tratamento deve ser personalizado, levando em conta as necessidades individuais de cada paciente. Embora existam várias opções terapêuticas eficazes, mais estudos são necessários para otimizar os protocolos de tratamento e garantir melhores resultados a longo prazo.

Palavras-chave: kallikrein inibitor; kallikrein; bradykinin

1 INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara e genética, caracterizada por episódios recorrentes de inchaço localizado, que afeta principalmente a pele, as mucosas e as vias aéreas superiores. Diferentemente de outros tipos de angioedema, os ataques no AEH não apresentam urticária nem prurido, sendo causados por um aumento temporário na permeabilidade dos vasos sanguíneos. A principal causa do AEH é a deficiência ou disfunção do inibidor do complemento 1 (C1-INH), uma proteína do sistema complemento que regula a

ativação do sistema de contato. Quando o C1-INH é deficiente ou funcionalmente comprometido, ocorre uma ativação excessiva do fator XII e da calicreína, levando à produção de bradicinina. Este mediador provoca vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, resultando nos episódios de angioedema.

O AEH pode ser causado por mutações no gene *SERPING1*, com herança autossômica dominante. A doença pode se manifestar de diferentes formas, com a forma tipo 1, que apresenta níveis baixos de C1-INH, e o tipo 2, onde os níveis de C1-INH são normais ou elevados, mas a proteína é funcionalmente deficiente. Os sintomas geralmente surgem durante a infância ou adolescência e incluem ataques dolorosos e debilitantes, que podem afetar a qualidade de vida do paciente, especialmente quando ocorrem nas vias aéreas, colocando o paciente em risco de complicações graves, como a obstrução das vias respiratórias.

O tratamento do angioedema hereditário (AEH) envolve abordagens diferenciadas de acordo com a situação clínica e as necessidades do paciente, sendo divididas em profilaxia de curto prazo, tratamento sob demanda e profilaxia de longo prazo (LTP). A profilaxia de curto prazo tem sido tradicionalmente realizada com o uso de plasma fresco congelado, que ajuda a controlar ataques agudos, mas apresenta limitações quanto à eficácia e segurança. Para o tratamento sob demanda, o icatibant, um antagonista do receptor B2 da bradicinina, tem se destacado como uma opção eficaz, sendo administrado pelo próprio paciente via subcutânea, o que proporciona maior praticidade. Já a profilaxia de longo prazo é comumente realizada com andrógenos atenuados ou agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, mas essas opções também apresentam limitações em relação à eficácia e segurança.

O objetivo geral deste estudo é analisar as abordagens profiláticas disponíveis para o manejo do Angioedema Hereditário (AEH), com foco na prevenção de episódios agudos e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Serão discutidas as estratégias terapêuticas atuais, incluindo o uso de medicamentos profiláticos, e suas implicações na redução da frequência e gravidade das crises, além de avaliar os desafios e avanços no tratamento a longo prazo. A pesquisa visa fornecer uma visão abrangente sobre as opções terapêuticas e contribuir para o aprimoramento das práticas clínicas no manejo do AEH.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo de lanadelumabe, foi realizado um estudo de revisão de prontuários médico, o qual foi conduzido em 19 centros de HAE incluindo dados de pacientes com HAE tipo I ou tipo II tratados com lanadelumabe na Alemanha, França, Grécia e Áustria que possuíam 12 anos ou mais. O uso de lanadelumab consiste em profilaxia de longo prazo.

A análise do uso de Danazol, um andrógeno atenuado, foi feita por estudo retrospectivo dos efeitos da profilaxia de longo prazo em 74 pacientes com C1-INH-HAE tipo I e tipo II, os quais receberam prescrição de danazol por 2 a 26 anos. O diagnóstico analisado foi baseado em história clínica, baixos níveis de antígenos C1-INH e componente do sistema complemento C4, além de mutações em *SERPING1*.

Em relação à edição genética in vivo CRISPR-Cas9 de *KLKB1* para angioedema hereditário, realizou-se um ensaio clínico com a administração de NTLA-2002, uma terapia gênica in vivo que codifica a calicreína B1 (*KLKB1*) para controlar o ataque de angioedema após uma única dose.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do estudo com 198 pacientes, em sua maioria mulheres (61,6%) e com predominância de HAE tipo I (91,9%), demonstram a eficácia do tratamento com lanadelumabe na redução da frequência de ataques de angioedema recorrente. A frequência cumulativa desses ataques melhorou de 0% pré-índice para 54,4% aos 12 meses, mantendo-se

significativa (39,4%) após uma mediana de 28,8 meses de tratamento. As taxas mensais dos ataques também apresentaram redução significativa, variando de 16,2% a 28,3% antes do tratamento, para mais de 95% entre 26 e 43 meses pós-índice. Além disso, pacientes com aumento no intervalo entre as doses (72,7%) mantiveram uma melhoria na frequência de ataques cumulativos de 0% para 50,0%, sugerindo flexibilidade no tratamento sem comprometimento da eficácia. Embora a pesquisa tenha pontos positivos, como a grande coorte de pacientes e o acompanhamento longo, a falta de um grupo controle e as variações no padrão de tratamento entre os países representam limitações. No geral, os resultados reforçam a eficácia do lanadelumabe em pacientes com HAE tipo I, destacando suas vantagens, como a possibilidade de aumentar o intervalo entre as doses sem perda de eficácia. No estudo com Danazol, os pacientes iniciaram o tratamento com danazol a uma dosagem alta de 600 mg/dia, que foi gradualmente reduzida conforme a resposta ao tratamento e a incidência de ataques de inchaço. Com a dosagem de 600 mg/dia, 96% dos pacientes (71 de 74) atingiram controle completo dos ataques de C1-INH-HAE, enquanto 1 paciente teve controle parcial e 2 tiveram controle inadequado. Quando a dosagem foi reduzida para 400 mg/dia, 80% dos pacientes mantiveram o controle completo, 18% tiveram controle parcial e 1 paciente ainda teve controle inadequado. Com a redução adicional para 200 mg/dia, 16 pacientes mantiveram controle completo, enquanto 41 pacientes tiveram controle parcial. Quando a dose foi ajustada para 200 mg/dia em esquema de 5 dias por semana, 12 pacientes mantiveram controle completo, e 4 continuaram com controle completo em esquema de 3 dias por semana. A dosagem de manutenção variou, com 55% dos pacientes mantendo 200 mg/dia, 22% mantendo uma dose abaixo de 200 mg/dia, 18% mantendo 400 mg/dia e 5,4% mantendo 600 mg/dia. Entre os pacientes com alta adesão ao tratamento de manutenção, não houve casos de edema laríngeo.

Os resultados da pesquisa sobre o tratamento com NTLA-2002 para profilaxia do angioedema hereditário (HAE) indicam que o medicamento demonstrou uma boa segurança e eficácia, com reduções notáveis nos ataques de angioedema e nos níveis de proteína calicreína plasmática, um biomarcador relevante para HAE. Em termos de eficácia, as reduções nos níveis de proteína calicreína plasmática foram dependentes da dose. O grupo de 25 mg apresentou uma redução de -67%, o grupo de 50 mg uma redução de -84%, e o grupo de 75 mg uma redução de -95%. Essas reduções são relevantes, pois a calicreína desempenha um papel central no mecanismo dos ataques de angioedema, e sua diminuição pode ajudar a controlar os episódios de inchaço característicos da doença. Os eventos adversos mais comuns foram reações relacionadas à infusão e fadiga, mas não foram observados efeitos adversos graves, efeitos tóxicos limitantes de dose, ou alterações laboratoriais clinicamente significativas. Isso sugere que a NTLA-2002 tem um perfil de segurança favorável, o que é crucial para sua aplicação terapêutica de longo prazo.

4 CONCLUSÃO

Este estudo evidencia os avanços nas opções de profilaxia para o angioedema hereditário (HAE), destacando diferentes abordagens terapêuticas. O uso de lanadelumabe mostrou-se eficaz no controle da frequência dos ataques de angioedema recorrentes (AFR) em pacientes com HAE tipo I/II, com resultados positivos a partir do primeiro mês de tratamento e boa resposta em doses de 2 semanas, incluindo aumentos no intervalo das doses. No entanto, embora o lanadelumabe tenha sido recentemente aprovado na China, sua precificação ainda é indefinida, o que mantém o danazol como a principal escolha para o tratamento de longo prazo. Apesar dos efeitos adversos, o danazol continua sendo eficaz, com vantagens de administração oral e custo reduzido, mas exige monitoramento rigoroso quanto a possíveis efeitos adversos. Por fim, a edição genética com CRISPR-CAS9, especificamente o NTLA-2002, apresentou resultados promissores, com uma única dose levando a reduções duráveis e

dependentes da dose nos níveis de calicreína plasmática, além de uma diminuição no número de ataques de angioedema, sem eventos adversos graves. Embora os dados sejam preliminares, a terapia genética surge como uma alternativa inovadora. Em conjunto, essas abordagens terapêuticas mostram avanços importantes no tratamento e profilaxia do HAE, com o desafio contínuo de balancear eficácia, segurança, custo e acesso. Estudos adicionais são necessários para consolidar essas opções terapêuticas e avaliar a sustentabilidade de tratamentos mais novos, como a edição genética, em larga escala.

REFERÊNCIAS

- ARRUDA, Luisa Karla; FERRIANI, Mariana Paes Leme. *Treatment of hereditary angioedema: when the goal is having a normal life. The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 148, n. 1, p. 80-82, jul. 2021.
- COSTANZO, Giulia; SAMBUGARO, Giada; FIRINU, Davide. *Angioedema due to C1-inhibitor deficiency: current therapeutic approaches. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 24, n. 6, p. 488-495, dez. 2024. DOI: 10.1097/ACI.0000000000001042.
- LONGHURST, Hilary J.; LINDSAY, Karen; PETERSEN, Remy S.; FIJEN, Lauré M.; GURUGAMA, Padmalal; MAAG, David; BUTLER, James S.; COHN, Danny M. *CRISPR-Cas9 in vivo gene editing of KLKB1 for hereditary angioedema. The New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 5, p. 432-441, 31 jan. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309149.
- MAGERL, Markus; BOUILLET, Laurence; MARTINEZ-SAGUER, Inmaculada; GAVINI, Francois; BENT-ENNAKHIL, Nawal; SAYEGH, Laura; ANDRESEN, Irmgard. *Real-world effectiveness of lanadelumab in hereditary angioedema: multicountry INTEGRATED observational study. Hereditary Angioedema*, v. 13, n. 2, p. 378-387.e2, fev. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.12.008>
- XU, Yingyang; ZHI, Yuxiang. *Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with danazol. Chinese Medical Journal*, v. 135, n. 21, p. 2642-2643, 5 nov. 2022. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002144.