



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Inibidor de C1 esterase
derivado de plasma
humano para angioedema
hereditário**

Sumário

| | |
|---|----|
| Resumo Executivo ----- | 3 |
| Contexto ----- | 3 |
| Registro da tecnologia na Anvisa ----- | 4 |
| Estágio de incorporação ao SUS ----- | 4 |
| Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais -- | 4 |
| Pergunta ----- | 4 |
| Métodos ----- | 5 |
| Critérios de inclusão e de seleção ----- | 5 |
| Definição das estratégias e realização das buscas ----- | 5 |
| Seleção das evidências ----- | 5 |
| Avaliação da qualidade das evidências ----- | 5 |
| Evidências ----- | 6 |
| Síntese dos resultados ----- | 11 |
| Conclusão ----- | 11 |
| Referências ----- | 11 |
| Identificação dos responsáveis pela elaboração ----- | 11 |
| Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração ----- | 12 |
| Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado ----- | 12 |

Resumo Executivo

Tecnologia

O inibidor de C1 esterase é um derivado do plasma humano.

Indicação

Tratamento do angioedema hereditário, cuja doença é caracterizada por um inchaço recorrente (edema) da pele, membranas mucosas e órgãos internos.

Pergunta

O inibidor de C1 esterase é eficaz no tratamento do angioedema hereditário?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

A partir de um total de 61 referências, realizou-se leitura completa de sete artigos, entre os quais foram selecionadas duas revisões sistemáticas. O uso do inibidor de C1 esterase foi avaliado em uma população pequena e associado a diminuição do tempo até a resolução dos sintomas, início do alívio dos sintomas quando comparado com a terapia convencional, além de diminuição da duração da ventilação mecânica quando administrado precocemente. O inibidor de C1 esterase não parece ser benéfico em todos os pacientes, tendo em vista que seus efeitos adversos foram mais comuns do que o placebo, apesar de leves em gravidade e não terem resultado em morte ou descontinuação do medicamento.

Conclusão

Embora os achados tenham relatado uma diminuição do tempo até a resolução dos sintomas ou uma interrupção na progressão da doença, as evidências ainda são limitadas e são necessários dados adicionais.

Contexto

O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante, caracterizada pela deficiência quantitativa e/ou funcional do inibidor de C1 esterase (C1-INH), o que acarreta crises de edema, com acometimento de diversos órgãos⁽¹⁾. O angioedema hereditário é uma doença desconhecida por muitos profissionais da saúde e, portanto, subnotificada. Estima-se que sua prevalência seja aproximadamente de 1:50.000 (1:10:000 a 1:150.000), acometendo diferentes grupos étnicos e representando 2% de todos os casos de angioedema^(2,3).

O angioedema hereditário pode causar o óbito por edema de laringe e asfixia, com taxa de mortalidade estimada em 25-40% nos pacientes que não são identificados e corretamente tratados⁽⁴⁾. A morbidade da doença está associada principalmente a duas manifestações clínicas: o edema de laringe e o edema de alças intestinais. A morbidade se eleva em decorrência do diagnóstico tardio da doença, determinando alteração na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares⁽⁵⁾.

Orientar sobre o curso da doença e os fatores desencadeantes das crises é a medida inicial mais importante para que o paciente e sua família tenham melhor qualidade de vida e possam prevenir complicações graves. Devido à significativa morbimortalidade associada ao angioedema hereditário, a estratégia envolvendo o tratamento das crises e a sua prevenção é essencial para o adequado manejo dos pacientes.

O inibidor de C1 esterase é usado em adultos e crianças para tratar inchaço e/ou ataques dolorosos de angioedema hereditário que afetam o abdômen, a face ou a garganta. A segurança e a eficácia do inibidor de C1 esterase na prevenção de ataques de angioedema hereditário não foram bem estabelecidas. Em estudos clínicos, a reação adversa mais grave relatada em indivíduos que receberam inibidor de C1 esterase foi um aumento da gravidade da dor associada ao angioedema hereditário ⁽⁶⁾. Assim, o objetivo desta revisão de resposta rápida foi avaliar sistematicamente a eficácia do inibidor de C1 esterase e fornecer orientações aos tomadores de decisão.

Registro da tecnologia na Anvisa

Há um registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o inibidor de C1 esterase:

Nome comercial: Berinert®

Detentor do registro: CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Apresentação: Pó liofilizado para solução injetável 500 UI

Número de registro: 1.0151.0125

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Pergunta

O inibidor de C1 esterase é eficaz no tratamento de pacientes diagnosticados com angioedema hereditário?

P: Pacientes com diagnóstico confirmado de angioedema hereditário

I: Inibidor de C1 esterase

C: Nenhum tratamento

O: Alívio dos sintomas referentes ao ataque de angioedema hereditário e tempo reportado pelo paciente para completar a resolução dos sintomas de angioedema hereditário

S: Ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram consideradas elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação incluiu um grupo de pacientes com angioedema hereditário, tratados com inibidor de C1 esterase *versus* nenhum tratamento. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português. Nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes, com maior número de detalhes e com melhor delineamento metodológico.

Definição da estratégia e realização das buscas

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 28 de novembro de 2017, conforme estratégia baseada nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

| Base | Estratégias | Identificados | Resultados |
|----------------------|--|---------------|------------|
| Pubmed | angioedema ("C1 inhibitor" or "C1 esterase") AND (("randomized"[tiab] or "randomised"[tiab] or "systematic review"[ti] or cochrane)) | 55 | 3 |
| The Cochrane Library | " Angioedemas, Hereditary " AND "C1 inhibitor" or "C1 esterase" | 4 | 0 |
| NICE Evidence Search | " Angioedemas, Hereditary " AND "C1 inhibitor" or "C1 esterase" | 2 | 0 |
| TOTAL | | 61 | 2 |

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificados 61 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumo, 59 arquivos foram excluídos por não serem relevantes, duplicados ou não se adequarem ao objetivo proposto. Dois estudos foram selecionados para compor esta revisão de resposta rápida (duas revisões sistemáticas)^(7, 8), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do inibidor de C1 esterase no tratamento de angioedema hereditário.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|---|--|-----------------------------------|--|--|--------------------|
| Craig et al., (2015)⁽⁷⁾ | Avaliar sistematicamente a literatura publicada sobre o uso de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado em pacientes pediátricos, com enfoque particular em crianças com idade entre 2 e 12 anos. | Revisão sistemática da literatura | <p>Profilaxia A prevenção de ataques de angioedema hereditário pode ser uma estratégia de gerenciamento apropriada em certos pacientes e situações. A profilaxia de longo prazo é o uso regular de medicação para prevenir ataques de angioedema hereditário e pode ser considerada em pacientes com angioedema hereditário gravemente sintomático, levando em conta fatores como intensidade e frequência do ataque, problemas de qualidade de vida e histórico de sucesso anterior com o tratamento. A profilaxia de curto prazo refere-se à administração do tratamento antes de um procedimento ou circunstância que poderia desencadear um ataque (por exemplo, procedimentos intraorais dentários ou outros, intubação, outros procedimentos médicos, eventos estressantes).</p> <p>Profilaxia de longo prazo O estudo randomizado controlado por placebo foi um estudo cruzado de 24 semanas envolvendo quatro crianças entre 9 e 17 anos de idade. A administração de inibidor de C1 esterase como terapia de longo prazo reduziu a frequência de ataque pela metade do que em placebo. Em um estudo aberto mais amplo, relatado pelos mesmos autores, a terapia de longa duração com inibidor de C1 esterase em 23 crianças reduziu a taxa de ataque de angioedema hereditário de 3,0 para 0,39, e 22% dos pacientes não tiveram ataques após períodos de acompanhamento variando de 22 a 923 dias.</p> | Devido aos dados limitados em pacientes pediátricos, existem poucas regiões do mundo nas quais existem tratamentos aprovados para pacientes com angioedema hereditário com idade <12 anos. A única exceção é o concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado (Berinert) na União Europeia. Embora a experiência documentada com preparações de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado em pacientes pediátricos com angioedema hereditário seja limitada, essa análise abrangente dos dados publicados apoia o consenso dos especialistas de que o concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado é seguro e eficaz para o tratamento de ataques de angioedema hereditário em pacientes pediátricos, incluindo crianças idade <12 anos. | Score AMSTAR: 6/11 |

Continua



Continuação

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|---|----------|---------|--|------------|-----------|
| <p>Craig <i>et al.</i>, (2015)⁽⁷⁾</p> | | | <p>Profilaxia de curto prazo Várias publicações identificadas relataram o uso de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado para profilaxia de curto prazo (PTS) em pacientes pediátricos com angioedema hereditário. Não houve estudos controlados por placebo. No estudo aberto realizado por Lumry <i>et al.</i>, sete pacientes pediátricos receberam uma dose única de 1.000 UI de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado como profilaxia antes de um total de 40 procedimentos (principalmente odontológicos), enquanto uma paciente recebeu duas doses ao longo de um período de 48 horas antes de entrar em trabalho de parto. Apenas um ataque pós-procedimento foi relatado após esses 40 procedimentos; o ataque foi administrado com sucesso com uma segunda dose de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado. Rusicke <i>et al.</i> relataram um estudo de profilaxia de curto prazo que incluiu 23 pacientes pediátricos (com idade entre 4,5 e 17,6 anos); nenhum ataque de angioedema hereditário pós-procedimento foi relatado após a profilaxia com 500-1.000 UI de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado.</p> <p>Um estudo em pacientes adultos que receberam concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado como profilaxia antes da extração dentária identificou uma possível relação dose-efeito, com a taxa de ataques demonstrando um declínio linear de 21,5% sem profilaxia para 10,6% com 500 UI concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado e 7,5% com 1.000 UI de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado. Esses achados sugerem que a dose de 1.000 UI pode não ser adequada para todos os pacientes adultos e, possivelmente, pacientes pediátricos de tamanho adulto.</p> | | |

Continua

Continuação

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|---|----------|---------|--|------------|-----------|
| <p>Craig <i>et al.</i>, (2015)⁽⁷⁾</p> | | | <p>Terapia sob demanda</p> <p>A terapia sob demanda refere-se à administração do medicamento para interromper os sintomas de ataques agudos à medida que eles ocorrem. Um ensaio controlado por placebo por Lumry <i>et al.</i> de dose fixa de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado 1.000 UI para tratamento sob demanda de angioedema hereditário incluiu 12 crianças com idades entre 6 e 17 anos, que foram randomizadas para tratamento. Mais pacientes tratados com concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado obtiveram alívio inequívoco dentro de 4 horas após a dosagem, em comparação com aqueles tratados com placebo (71% vs. 40%). Um paciente não obteve alívio inequívoco dentro de 4 horas, mas os sintomas foram totalmente resolvidos às 11,75 horas após o tratamento. O tempo mediano para o alívio foi menor com o concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado comparado ao placebo (0,5 vs. 2 horas). Farkas <i>et al.</i> descreveram o uso sob demanda de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado em 27 pacientes pediátricos entre 6 e 18 anos. No total, 152 ataques de angioedema hereditário foram tratados nessa coorte pediátrica. O alívio inicial dos sintomas foi observado em 15 a 60 minutos da administração de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado em quase todos os ataques. A resolução completa dos sintomas variou dependendo do local do ataque, demorando 48 horas em alguns ataques subcutâneos. Houve 46 ataques envolvendo edema das vias aéreas superiores; alívio completo ocorreu dentro de 12 horas ou menos em todos esses ataques. Não foram observados eventos adversos.</p> <p>Em um estudo retrospectivo anterior, Farkas <i>et al.</i> observaram 22 pacientes com idade <18 anos que foram tratados com concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado em 94 ataques agudos de angioedema hereditário. O alívio dos sintomas foi obtido com uma dose única de 500 UI de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado em 94,7% desses ataques, enquanto cinco ataques (5,3%) exigiram uma segunda dose de 500 UI de concentrado de C1-INH pasteurizado e nanofiltrado dentro de 2 horas da dose inicial, resultando em alívio dos sintomas.</p> | | |

Continua



| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|--|---|--|--|---|---------------------------|
| <p>Riha et al., (2017) ⁽⁸⁾</p> | <p>Avaliar criticamente as evidências que descrevem o uso <i>off-label</i> de complemento 1 inibidor de esterase (C1-INH), para tratamento de angioedema induzido por inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA).</p> | <p>Revisão sistemática da literatura</p> | <p>O inibidor de C1 esterase (Berinet[®] e Ruconest[®]) é para uso agudo em angioedema hereditário, administrado como 20 UI/kg, intravenoso. Uma formulação alternativa (Cinryze[®]) é comercializada para prevenção de ataques de angioedema hereditário, no entanto, não é aprovada para resolução aguda. Duas formulações, Berinet[®] e Cinryze[®], são produzidas a partir de plasma humano agrupado, enquanto Ruconest[®] é produzido através da tecnologia de recombinação.</p> <p>Os dados da utilização em angioedema hereditário provêm dos estudos IMPACT 1 e 2. Uma análise post-hoc de 83 pacientes desses estudos descobriu que a administração de 20 UI/kg de inibidor de C1 esterase dentro de 6 horas do início do angioedema hereditário foi associada a um início mais rápido do alívio dos sintomas (hazard ratio, HR = 3,36; IC 95% 1,69-6,68) e resolução completa em relação ao placebo (HR = 4,30; IC 95% 2,09-8,82). O tempo para completar a resolução dos sintomas em pacientes que receberam 20 UI/kg inibidor de C1 esterase dentro de 6 horas do início foi de 2,78 horas (intervalo 0,83-52,00 horas) em comparação com 8,04 horas (intervalo 0,33-76,98 horas) com placebo no estudo IMPACT1.</p> <p>Outros estudos do tipo observacional prospectivo multicêntrico, série de casos prospectivos e relatos de casos relatam o uso do inibidor de C1 esterase em angioedema induzido por IECA. O tempo desde a administração até a primeira melhora dos sintomas ocorreu em uma mediana de 0,5 hora em um estudo observacional prospectivo, a primeira hora em quatro relatos de casos, uma média de 88 minutos em uma série de casos e 5 horas em um relato de caso. A resolução completa dos sintomas foi observada dentro de 1 hora em um relato de caso, 2 horas em outro relato de caso e uma média de 10 horas em uma série de casos. Um caso relatou o requerimento de icatibant para evitar a traqueostomia após o agravamento do angioedema apesar da administração do inibidor de C1 esterase.</p> <p>Greve <i>et al.</i> avaliaram uma série de casos prospectivos incluindo 10 pacientes com angioedema da língua (n = 5), laringe (n = 3), lábios/face (n = 1) e bochecha direita (n = 1), que foram tratados com uma dose fixa de 1.000 UI de inibidor de C1 esterase. Esse grupo foi comparado a um grupo controle histórico (n = 47) tratado com metilprednisolona e clemastina.</p> | <p>Uma limitação dessa revisão é que a qualidade geral da evidência disponível é baixa, consistindo principalmente em relatos de casos e séries de casos; resumos de conferências e literatura não inglesa não foram incluídos.</p> <p>Além disso, a maioria da literatura disponível descrevendo o tratamento do angioedema induzido por IECA é suscetível a viés de publicação, pois os relatos de ensaios negativos ou relatos de casos podem ser limitados.</p> | <p>Score AMSTAR: 6/11</p> |

Conclusão

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|--|----------|---------|--|------------|-----------|
| <p>Riha <i>et al.</i>, (2017) ⁽⁸⁾</p> | | | <p>O tempo médio para a primeira melhora foi de 88 ± 39 minutos, mas não foi avaliado nos controles históricos. O tempo médio para completar a resolução dos sintomas foi menor nos pacientes tratados com inibidor de C1 esterase em comparação com os controles históricos (10,1 ± 3 horas vs. 33,1 ± 19 horas, respectivamente). Nenhum paciente tratado com inibidor de C1 esterase foi intubado ou traqueostomizado em comparação com 2 e 3 pacientes, respectivamente, no controle. Essa diferença entre os grupos, entretanto, pode ser limitada devido ao pequeno número de pacientes avaliados e à diferença do tamanho da amostra entre os grupos.</p> <p>Javaud <i>et al.</i> realizaram um estudo observacional prospectivo multicêntrico avaliando o angioedema induzido por IECA envolvendo o lábio superior (55%), língua (44%), bochechas (42%), lábio inferior (40%), laringe (24%) ou úvula (5%) e foram tratados com 20 UI/kg de inibidor de C1 esterase (n = 11) ou icatibant 30 mg por via subcutânea (n = 30) ou nenhum (n = 21). Os pacientes chegaram a uma mediana de 5,8 horas após o início do inchaço e receberam anti-histamínicos (70%), corticosteróides (56%) e epinefrina (8%). As características basais não foram descritas. O tratamento com inibidor de C1 esterase ou icatibant foi associado a um tempo médio mais rápido para o início do alívio dos sintomas em comparação com nenhum tratamento (0,5 horas vs. 3,9 horas, respectivamente; p <0,0001). Não houve diferenças significativas no início do alívio dos sintomas entre os grupos icatibant e inibidor de C1 esterase, embora o tempo entre a chegada e o tratamento tenha sido mais rápido com icatibant comparado ao inibidor de C1 esterase (mediana de 1 hora vs. 2 horas, respectivamente; p = 0,02). Além da limitação do tamanho da amostra, um benefício maior de hospitalizações reduzidas com administração de inibidor de C1 esterase pode não ter sido observado devido ao desenho não randomizado. É possível que o viés de tratamento tenha ocorrido, em que os pacientes tratados foram mais graves e com maior probabilidade de serem hospitalizados.</p> | | |

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

| Estudos | AMSTAR item | | | | | | | | | | | # Sim |
|---|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| Craig <i>et al.</i> , (2015) ⁽⁷⁾ | S | S | S | N | N | S | N | N | S | N | S | 6 |
| Riha <i>et al.</i> , (2017) ⁽⁸⁾ | S | S | S | N | N | S | N | N | S | N | S | 6 |

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

As doses relatadas de inibidor de C1 esterase variam e incluem doses baseadas no peso de 11 U/kg a 20 U/kg, ou doses fixas de 1.000 U a 2.000 U. Embora estudado em uma população pequena, o inibidor de C1 esterase tem sido associado com diminuição do tempo até a resolução dos sintomas e início do alívio dos sintomas em comparação com a terapia convencional, e pode diminuir a duração da ventilação mecânica quando administrado precocemente. O inibidor de C1 esterase não parece ser benéfico em todos os pacientes. A prevenção da intubação pode ser limitada pelo tempo necessário para preparar e entregar a medicação ao paciente. Os efeitos adversos foram mais comuns com o inibidor de C1 esterase do que com o placebo, no entanto, estes foram leves em gravidade e não resultaram em morte ou descontinuação da droga.

Conclusão

Os dados disponíveis indicam que, embora os achados tenham relatado uma diminuição do tempo até a resolução dos sintomas ou uma interrupção na progressão dos sintomas, as evidências ainda são limitadas, sendo necessários dados adicionais.

Referências

- Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-67.
- Freiberger T, Kolárová L, Mejstřík P, Vyskocilová M, Kuklínek P, Litzman J. Five novel mutations in the C1 inhibitor gene (C1INH) leading to a premature stop codon in patients with type I hereditary angioedema. *Hum Mutat* 2002;19:461.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.

5. LumryWR, CastaldoAJ, VernonMK, BlausteinMB, WilsonDA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407-14.
6. Inibidor de C1 esterase. Available from: <http://www.berinert.com>. Accessed in Nov, 2017.
7. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):537-44. doi: 10.1111/pai.12425. Review.
8. Novel Therapies for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review of Current Evidence. Riha HM, Summers BB, Rivera JV, Van Berkel MA. *J Emerg Med*. 2017 Nov;53(5):662-679. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.05.037. Epub 2017 Sep 20.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)