
**A IMPORTÂNCIA DOS EXAMES IMUNOLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO DO
PACIENTE COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO**

**THE IMPORTANCE OF IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF
PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA**

Thaynara Kamilly Vieira¹

Rosália Fernandes Fernandes Vivan²

Fabiane Yuri Yamacita Borin³

RESUMO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética, rara e de padrão autossômico dominante que tem como característica crises recorrentes de edema que podem acometer diversas partes do corpo, sendo muito confundida com condições alérgicas comuns. O presente trabalho tem como objetivo ressaltar a importância dos exames imunológicos no diagnóstico desses pacientes por meio de revisão bibliográfica de 2014 a 2018 em banco de dados eletrônicos e físicos. Atualmente para realizar o diagnóstico é necessário que o paciente apresente um critério clínico principal, histórico familiar e um critério laboratorial. Eliminar outras supostas patologias e estabelecer o diagnóstico correto do AEH é de extrema importância. Os exames imunológicos são a chave para o fechamento do diagnóstico e o caminho para um tratamento seguro e eficaz, visando a melhora e alívio dos sintomas como também prevenindo eventos futuros.

297

Palavras-chave: Angioedema hereditário. Diagnóstico. Exames imunológicos. Fisiopatologia.

ABSTRACT

Hereditary Angioedema (HAE) is a rare, autosomal dominant genetic disease with recurrent episodes of edema that can affect many parts of the body, and is often confused with common allergic conditions. This paper aims to highlight the importance of immunological examinations in the diagnosis of these patients through a bibliographic review from 2014 to 2018 in electronic and physical databases. Currently, to make the diagnosis it is necessary that the patient presents a main clinical criterion, family history and a laboratory criterion. Eliminating other alleged pathologies and

¹ Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. E-mail para correspondência:thaynarakv@hotmail.com

² Farmacêutica. Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia - UniFil, Docente do Curso de Especialização em Farmácia Clínica e Farmacoterapia – UniFil. E-mail: rosalia.vivan@unifil.br

³ Farmacêutica. Orientadora e Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia - UniFil, Docente do Curso de Especialização em Farmácia Clínica e Farmacoterapia – UniFil. E-mail: fabiane.yamacita@unifil.br

establishing the correct diagnosis of HAE is of utmost importance. Immunological examinations are the key to closing the diagnosis and the path to safe and effective treatment, aiming at improving and relieving symptoms as well as preventing future events.

Keywords: Hereditary angioedema. Diagnosis. Immunological exams. Pathophysiology.

INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AEH) foi descrito clinicamente por Quincke em 1882, porém seu caráter hereditário só foi estabelecido em 1888, por Sir William Osler. E em 1963, após 75 anos, a doença foi associada a deficiência da enzima C1-INH. Por se tratar de uma patologia com predisposição gênica, filhos de pacientes portadores da doença, tem 50% de chance de portar o gene. No AEH não há preferência por gênero, grupos étnicos, idade e/ou raça, porém nas mulheres tem apresentando maior risco devido ao uso de estrógenos (ARAUJO *et al.*, 2018; GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

298

O AEH é uma doença genética rara transmitida por um padrão de herança autossômico dominante que é caracterizada por crises recorrentes de edema que podem acometer qualquer parte do corpo, porém face, extremidades, orofaringe, laringe e sistema digestório são os mais afetados. Suas manifestações clínicas são muitos semelhantes aos de pacientes com crises alérgicas comuns, isso dificulta o diagnóstico e atrasa o tratamento da doença. Porém, realizamos a diferenciação através de seu principal mediador, a bradicinina, ela vai se ligar ao receptor B2 que interfere nas junções endoteliais, ocasionando o aumento da permeabilidade vascular e assim induzindo ao angioedema (MACHADO *et al.*, 2015; FERRARO *et al.*, 2014; GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A confirmação do diagnóstico é realizada por meio de uma anamnese detalhada, exame físico, histórico familiar e exames laboratoriais. Os exames laboratoriais são a forma mais segura para confirmação do diagnóstico de AEH, são dosados os níveis séricos do mediador de bradicinina, do componente C4, e avaliação quantitativa e/ou funcional da enzima C1-INH (FERRARO *et al.*, 2014; GÓMEZ 2016; RODRIGUES *et al.*, 2018; GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

Posteriormente ao diagnóstico, o tratamento de AEH tem como objetivo a prevenção e o controle da crise e conseqüentemente o tratamento da doença, buscando a melhor qualidade de vida para o paciente. O tratamento pode ser medicamentoso ou não medicamentoso, sendo escolhido de acordo com o histórico clínico do paciente (RODRIGUES *et al.*, 2018; MACHADO *et al.*, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo ressaltar a importância dos exames imunológicos no diagnóstico do paciente portador de angioedema hereditário. Para a realização do mesmo foi feita uma revisão bibliográfica exploratória, utilizando materiais obtidos através de pesquisa em livros, pesquisa em dados eletrônicos, textos e artigos especializados na área, de 2014 a 2018.

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (AEH)

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença de herança genética rara, sua prevalência é de 1:10 000 e 1:50 000 indivíduos. Não há estudos que possam afirmar uma pré-disposição por raça, grupos étnicos e/ou gênero. Porém, devido ao uso de estrógenos mulheres tem apresentado uma sintomatologia mais grave, quando comparado com os homens, isso ocorre devido ao fato do estrogênio estimular a formação da bradicinina por meio do aumento dos níveis do fator XII, o que provoca o aumento da bradicinina a nível de endotélio (ARAÚJO *et al.*, 2018; MALBRÁN *et al.*, 2014; SOARES 2018).

O AEH é uma doença genética autossômica dominante heterozigótica. É caracterizada tanto de forma funcional e/ou quantitativa pela deficiência da enzima inibidora de C1 (C1-INH), antigamente denominada C1-esterase, que é a principal enzima inibidora de proteases do sistema complemento, fibrinolítico e de contato. Existem raros casos de pacientes que podem apresentar a enzima C1-INH normal e ainda assim apresentar a doença (RODRIGUES *et al.*, 2018; MITRE 2017).

Há uma forma rara de angioedema que não se enquadra como um AEH, apesar de também apresentar uma deficiência na enzima C1-INH, sua deficiência é de forma adquirida, e não apresenta mutações no gene, apenas níveis séricos da enzima C1-INH baixos. Portanto, não se enquadra como uma doença genética. Ela está associada a doenças linfoproliferativas como: linfomas e doenças autoimunes, e tem uma prevalência de 1:100 000 e 1: 500 000, sendo visto como uma forma muito rara,

é denominada como angioedema adquirido (AEA) (FERRARO *et al.*, 2014).

O C1-INH tem papel fundamental na regulação das três vias do sistema complemento, quando ocorre a falha no seu mecanismo de ação na via clássica, o C1 passa a ser ativado de forma constante e espontânea, gerando uma ativação exagerada e inapropriada. Quando ocorre na via da lectina, inibe a *mannose-binding lectin associated serine* proteases gerando uma constante ativação dos componentes C4 e C2. Por consequência portadores da doença apresentam uma concentração de C1-INH elevada, o que leva a diminuição dos níveis dos componentes C4 e C2. A via de contato, onde os componentes são principalmente cininogênios, um funciona como substrato, e duas enzimas (calicreína plasmática e o F-XII), quando esse sistema é ativado ocorre uma clivagem o que leva a produção da bradicinina, que é um mediador importante do AEH (MAYORGA, AYESTAS-MORENO 2017; RODRIGUES *et al.*, 2018; SOARES 2018).

Atualmente, classifica-se o AEH de acordo com a ausência ou presença da deficiência da enzima C1-INH. São descritos três tipos: AEH com deficiência quantitativa da enzima C1-INH (anteriormente definido como AEH do tipo I), onde a enzima encontra-se com valores inferiores a 50% do seu valor normal. AEH com disfunção da enzima C1-INH (anteriormente classificada como AEH do tipo II), apresenta valores normais ou aumentados da enzima C1-INH, porém com perda de funcionalidade da enzima. E AEH com C1-INH normal (anteriormente conhecida como AEH do tipo III). Essa última apresenta ainda 2 subtipos: AEH com C1-INH normal e mutação de FXII e AEH com C1-INH normal e defeito genético desconhecido (RUIZ *et al.*, 2013; GAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018).

A fisiopatologia do AEH ainda é pouco esclarecida, o que se tem conhecimento é de que a enzima C1-INH controla a ativação do C1, antes de encontrar seus ativadores secundários, assim, quando se tem a deficiência dessa enzima todo o sistema complemento é comprometido, o que interfere também no sistema de contato e das cininas (MITRE 2017; GÓMEZ 2016).

O principal mediador do AEH é a bradicinina, ela liga-se aos receptores B2 de células endoteliais, o que leva ao aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, também pode ocasionar contração da musculatura lisa, gerando dor e cólica (ZURAW 2018).

Os pacientes portadores do AEH podem apresentar manifestações clínicas

com uma variação interindividual, ou seja, vai variar de paciente para paciente a sintomatologia. Alguns podem apresentar sintomas comuns como: crises de edema de pele e submucosas, não pruriginoso, que pode acometer vários órgãos, como pode-se observar na Figura 1. Os órgãos mais acometidos podem ser: face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e sistema digestório. Em casos mais raros podem apresentar pancreatite aguda, retenção urinária e cefaleia intensa. Alguns poucos pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas leves esporadicamente (TAVARES *et al.*, 2014; GAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

Figura 1 - A Paciente em crise aguda de angioedema. **B** Paciente após a crise



Fonte: Ferraro (2014 p.8)

A doença se caracteriza principalmente por recorrentes episódios de edema em face e seguidas ou/não de crise abdominal. Geralmente, essas crises abdominais são causadas por edemas nas alças intestinais que causam dores muito intensas, acompanhadas de vômitos, náuseas, diarreias e/ou ascite. Quando não diagnosticado, pacientes são submetidos a procedimentos cirúrgicos desnecessários, devido à suspeita clínica de abdômen agudo (FERRARO *et al.*, 2014).

As crises do AEH ocorrem de forma espontânea, entretanto podem ser desencadeadas por alguns fatores, dentre eles: estresses, infecções, menstruação, gravidez, ingestão de bebidas alcoólicas, mudanças de temperatura, pequenos traumas, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e uso de estrógenos (contraceptivos ou reposição hormonal). Se não tratadas, duram em média de 48 a 72 horas (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018).

A sintomatologia dos pacientes com AEH é muito semelhante com a de pacientes com condições alérgicas comuns e são poucos específicas. Quando apresentam crises, levam a um primeiro momento serem diagnosticados com simples quadros de reações alérgicas e tratados com anti-histamínicos e alguns corticosteroides. No entanto, esse tratamento para portadores de AEH é incorreto e ineficaz. O risco de obstrução da glote é alto, o que pode levar até o óbito do paciente (MARTINS *et al.*, 2014; GÓMEZ, 2016).

A mortalidade em decorrência de asfixia (edema de laringe) em pacientes com AEH é muito comum já que o tempo de início do edema até o óbito é muito curto. Destacando a importância do diagnóstico precoce e correto (TAVARES *et al.*, 2014).

A idade é um fator peculiar nos casos de AEH, o comum é os sintomas iniciarem na infância, onde está relacionado a alterações na enzima C1-INH. Entretanto, quando o paciente apresenta níveis normais da enzima, sua manifestação é tardia, e pode estar relacionada a níveis elevados de estrogênio, o que acarreta em sintomas mais graves que são desencadeados pela elevação nos níveis de estrogênio (MACHADO *et al.*, 2015).

302

DIAGNÓSTICO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (AEH)

Para o diagnóstico do AEH é necessário que o paciente apresente um critério clínico principal, entre eles podemos citar: edema de laringe, angioedema subcutâneo não inflamatório com duração maior que 12 horas e histórico familiar de angioedema hereditário e um critério laboratorial que incluem a deficiência quantitativa e/ou funcional da enzima C1-INH e mutação no gene codificador de C1-INH (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A enzima C1-INH é extremamente importante para o diagnóstico do paciente portador de AEH, para realizar a quantificação da mesma é necessário a coleta de sangue venoso, no qual obtém-se o soro, a partir disso realiza-se o imunoenensaio, nesse caso será aplicada a técnica por meio de nefelometria, onde um aparelho específico que mede a turbidez é utilizado e mede o desvio da luz ao passar pela amostra, contendo o soro do paciente. A mostra pode ser armazenada de forma congelada por até um ano após a coleta, o resultado é dado em mg/dL, e para a

realização da mesma não é necessário jejum prévio (DIAS 2018; MAIA, ARRUDA 2015).

O correto diagnóstico do paciente portador de AEH é extremamente importante para o tratamento adequado e alívio dos sintomas. A principal função do diagnóstico é diferenciar o angioedema hereditário do angioedema de natureza alérgica. Pois para o paciente portador do AEH o tratamento com anti-histamínicos não se mostra eficaz, e pode até apresentar piora clínica (RODRIGUES *et al.*, 2018).

O diagnóstico é realizado por meio de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. A anamnese deve ser muito bem detalhada e atender a alguns requisitos como: tempo de início de sintomas, início da crise atual, histórico de crises antigas de edema de qualquer localização, idade na primeira crise, intervalo médio entre as crises, tempo de duração de crises, possíveis fatores desencadeantes e histórico familiar de edema recorrente (MACHADO *et al.*, 2015).

O histórico familiar tem uma grande relevância para o diagnóstico de AEH, principalmente para paciente que apresentam níveis normais da enzima C1-INH e sem mutações no fator XII de coagulação, nesses casos o histórico familiar e os sintomas clínicos são a única forma de diagnóstico possível (FERRARO *et al.*, 2014; COSME *et al.*, 2015).

No exame físico é importante observar detalhadamente a pele e a cavidade orofaríngea, verificar se há ausência de prurido e urticária e quantificar a extensão de edemas e sua gravidade (MACHADO *et al.*, 2015).

O angioedema hereditário pode apresentar como característica a deficiência na enzima C1-INH de forma quantitativa ou qualitativa, os níveis séricos ou plasmáticos do componente C4 ficam diminuídos. Os níveis do componente C2 também diminui, porém somente nas crises. E os níveis dos componentes C1 e C3 permanecem normais (FERRARO *et al.*, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2018).

O principal exame para se realizar a investigação laboratorial, é a dosagem sérica do componente C4. Em algumas particularidades o C4, pode apresentar valores normais. Em alguns casos, pode ser necessário dosagens subsequentes dos níveis antigênicos e da atividade funcional do C1-INH, para confirmar diagnóstico do AEH (MACHADO *et al.*, 2015; GÓMEZ 2016).

Os níveis sérios do componente C4, em pacientes portadores do AEH, ficam relativamente baixos, isso é consequência da ativação permanente do sistema

complemento, que realiza um consumo excessivo de C4, isso ocorre até quando o paciente não está em crise. Em alguns casos, entre 2-5%, os pacientes em intercrise apresentam uma dosagem de C4 normal. Para a coleta do exame não há a necessidade de jejum prévio, e para o procedimento é necessário a coleta do soro do paciente, nesse caso utiliza-se a técnica de turbidimetria que consiste em uma técnica analítica que se baseia no método de espectrofotometria, a amostra tem estabilidade de até 7 dias refrigerada e até 3 meses congelada (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017; DIAS 2018).

Ocasionalmente, níveis séricos de C4 podem estar normais, isso ocorre em pacientes que estão sendo tratados ou são assintomáticos. Quando isso ocorre, o critério para o diagnóstico muda, e tende-se a avaliar outros parâmetros importantes para diferenciar subtipos de origem desconhecidas, e investigar a possibilidade do paciente ser estrógeno dependente ou portador de AEH tipo III (MACHADO *et al.*, 2015; MITRE 2017).

Em pacientes portadores de AEH, a dosagem do componente C3, não é necessária, pois seus níveis são normais, e sua produção é abundante. Existem outros fatores que são responsáveis pelo seu consumo, como fatores H e I da via alternativa do complemento (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A dosagem sérica da enzima C1-INH é vista como um complemento ao diagnóstico, quando a dosagem de C4 não é conclusiva e/ou normal. Pode ser utilizada para diferenciar um AEH de um AEA. Logo após a realização da dosagem sérica de C4, devem ser realizadas as dosagens quantitativa e funcional (teste qualitativo) de C1-INH. Os testes para a dosagem qualitativa (funcional) deve ser sempre realizado em laboratórios de referência e especializados. Enquanto os testes quantitativos são de uma forma geral triviais (MOLINA *et al.*, 2015).

O diagnóstico indefinido para AEH pode acontecer, e quando isso ocorre, realizamos a análise de SERPING1 (gene codificador de C1-INH) para investigação, pois existem muitas mutações adjacentes em *exons* do gene. Mutações que podem prejudicar sua atividade enzimática e/ou produção da proteína. Quando há divergências entre testes laboratoriais e histórico clínico recomenda-se a avaliação molecular para melhor investigação (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

TRATAMENTO DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (AEH)

Após o diagnóstico de AEH é de extrema importância a orientação para evitar a ocorrência de episódios agudos, aqueles considerados de alto risco. É necessário buscar o tratamento adequado para consequentemente melhorar a qualidade de vida do paciente. O seu objetivo é o controle da crise e sua prevenção. O tratamento é dividido de duas formas, pode ser não medicamentoso e medicamentoso (RODRIGUES *et al.*, 2018; MACHADO *et al.*, 2015; MITRE 2017).

O tratamento não medicamentoso consiste em orientações gerais sobre o desencadeamento da doença e seu curso no organismo. Os fatores desencadeantes podem ser estresse, traumas mecânicos e infecções. É importante prestar atenção no período da puberdade e em algumas situações que levem a alteração hormonal. A atividade física deve ser praticada regularmente, mas deve ser evitada atividades de impacto (MACHADO *et al.*, 2015).

O tratamento medicamentoso pode ser utilizado para longo ou curto prazo ou até mesmo para crises agudas, mas o primordial é observar a exposição do paciente aos fatores desencadeantes e apresentação clínica da doença. O tratamento a longo prazo visa diminuir a gravidade dos sintomas e diminuir sua frequência. A diminuição na frequência das crises melhora a qualidade de vida do paciente. Os medicamentos utilizados para este tipo de tratamento são os andrógenos atenuados (danazol e estanozolol) que vão aumentar a produção de C1-INH, concentrado de C1-INH e agentes antifibrinolíticos (ácido ϵ -aminocapróico e ácido tranexâmico) por sua capacidade de inativação da plasmina. A curto prazo o tratamento é destinado somente a pacientes que farão cirurgias eletivas, seja ela de grande ou pequena complexidade, inclui-se também nestes casos os procedimentos odontológicos, uma alternativa para a profilaxia a curto prazo é a administração de pdC1-INH (20 U/kg) ou 2 U (10 mL/kg para crianças) de plasma tratado com solvente/detergente ou plasma fresco congelado, até 12 horas antes do procedimento programado, este último sendo mais eficaz se comparado com o primeiro. (SÁNCHEZ *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2018; FERRARO *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética, rara e de padrão dominante. Não há predisposição por raça, sexo ou idade. É caracterizada por crises recorrentes de edema, que podem acometer qualquer parte do corpo. Sua sintomatologia é muito parecida com crises alérgicas comuns, o que leva ao tratamento ineficaz, podendo acarretar até o óbito do paciente.

O diagnóstico do paciente portador de Angioedema Hereditário (AEH) é um pouco difícil, ele consiste na presença de um critério clínico, histórico familiar e um critério laboratorial, dentre os exames empregados para o diagnóstico podemos citar os níveis séricos do componente C4 e níveis séricos e funcional da enzima C1-INH.

Para monitoramento da patologia é necessário realizar a dosagem sérica da enzima C1-INH pois valores muito baixos, representa crise iminente, portanto o correto é manter os níveis sempre estáveis. A dificuldade de realizar tais exames, principalmente quando o paciente portador está em crise é uma grande limitação no diagnóstico da patologia, principalmente por se tratar de uma doença genética. O paciente precisa de um diagnóstico correto o mais rápido possível, principalmente pela gravidade da doença, porém não é que o acontece muitos fatores influenciam no diagnóstico principalmente no início onde acreditam ser uma crise alérgica comum e tratam com anti-histamínicos, o que no caso do AEH pode agravar e o paciente ir a óbito. O diagnóstico é de extrema importância para a patologia, pois somente com ele o paciente terá o devido tratamento o que o ajudará a sanar as crises e poder levar uma vida normal.

306

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A.; PINTO, J.; ALMEIDA, P.; PINHEIRO, B.; MORETE, A. Angioedema Hereditário: A Importância da Suspeita Clínica e do Tratamento Adequado. **Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Aveiro**, PT, v. 25, n. 1, p.40-42, mar. 2018.

AYALA, Irene María Méndez; QUIROGA, María Alejandra. ANGIOEDEMA HEREDITARIO Hereditary angioedema. **ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**, v. 49, n. 1, p. 13-23, 2018.

COSME, J.; SANTOS AS.; LOPES, A.; MARTINHO, A.; BARBOSA, MP. Angioedema hereditário com complemento normal: A importância do estudo

genético na família. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, Lisboa, v. 23, n. 1, p.175-187, maio 2015.

DIAS, Marina Mendonça. **Identificação da mutação c. 983C A no gene F12 por discriminação alélica**: papel no diagnóstico de angioedema hereditário com inibidor de C1 normal. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo

FERRARO, M. F.; ARRUDA, K.; MAIA L. S. M.; MORENO, A. S. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. **Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 6-20, fev. 2014.

GIAVINA-BIANCHI P, ARRUDA K, AUN MV, CAMPOS RA, CHONG-NETO HJ, CONSTANTINO-SILVA RN, FERNANDES FF, FERRARO MF, FERRIANI MPR, FRANÇA AT, FUSARO G, GARCIA JFB, KONMINAKIS S, MAIA LSM, MANSOUR E, MORENO AS, MOTTA AA, PESQUERO JB, PORTILHO N, ROSÁRIO NA, SERPA FS, SOLÉ D, TOLEDO E, VALLE SOR, VERONEZ SL, GRUMACH AS. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. **Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI**, [S.l.], v. 1, n. 1, p.23-48, fev. 2017.

GOMEZ, Edgar Majluf. ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO 1 Y 2: DIAGNOSTICO Y MANEJO DE ATAQUES AGUDOS. **Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica**, [S.l.], v. 73, n. 620, p.653-657, nov. 2016.

307

MACHADO AF, THOMAZ JE, CHONG-NETO HJ, RIEDI CA, ROSÁRIO NA. Angioedema Hereditário: Uma atualização. **Revista Médica da UFPR**, Curitiba, v. 2, n. 1, p.33-38, mar. 2015.

MAIA, Luana Sella Motta; ARRUDA, Luisa Karla de Paula. **Identificação de mutações no gene que codifica o inibidor de C1 (SERPING1) em pacientes com angioedema hereditário**. 2015.

MALBRAN A, MENENDEZ A, ROMERO DSF. Angioedema hereditario. Tratamiento del ataque agudo en la Argentina. **Fundación Revista Medicina Buenos Aires**, Buenos Aires, v. 74, n. 3, p.198-200, jun. 2014.

MARTINS S, SALGADO M, RAPOSO F, PINTO D, MARTINHO I, ARAUJO R. Angioedema recorrente – caso clínico. Nascer e Crescer - **Revista de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto**, [S.l.], v. 23, n. 1, p.21-24, jan. 2014.

MAYORGA, Álvaro José; AYESTAS-MORENO, Gerardo José. Hereditary angioedema by C1 inhibitor-deficit: Diagnostic and therapeutic challenges. Case report. **Revista Alergia México**, [S.l.], v. 64, n. 4, p.493-498, jul. 2017.

MITRE, Manuel Adames. Manejo del angioedema hereditario (AEH). **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 33, n. S1, 2017.

MOLINA, Teresa Caballero; DELGADO, María Pedrosa; TRASEIRA, Carmen Gómez. Hereditary angioedema. **Elsevier**, [S.l.], v. 8, n. 145, p.356-365, mar. 2016.

RODRIGUES LRL, BETTI ND, PORTILHO NC, AMORE PN, ITALIANO NBC. Angioedema hereditário: Uma doença subdiagnosticada. **Revista de Ciências da Saúde da Amazônia**, n. 1, p. 86-92, 2018.

RUIZ NA, DIZ CC, ANDRÉS JLP, TORRE AC. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditário como herramienta para su manejo. **Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**, [S.l.], v. 37, n. 6, p.521-529, out. 2013.

SALAZAR TORRES, Lay; LÓPEZ OCAMPO, Lázara Gladys. Angioedema hereditario y su manejo actual. **Acta Médica del Centro**, v. 10, n. 4, p. 91-103, 2016.

SÁNCHEZ MD, CUERVO J, RAVE D, CLEMEN G, YEPES-NÚÑEZ JJ, ORTIZ-REYES B, SUS S, CARDONA R. Angioedema hereditário en Medellín, Colombia: evaluación clínica y de la calidad de vida. **Instituto Nacional de Salud**, [S.l.], v. 35, n. 3, p.419-428, maio 2015.

SOARES, Cristiana Daniela Marinho. **Tratamento do Angioedema Hereditário**. 2018. Dissertação de Mestrado. 2018.

TAVARES MV, TAVARES M, GONÇALO M, PAIS MSJ, MOURA P. Hereditary angioedema and pregnancy: a case report. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, [S.l.], v. 7, n. 2, p.143-145, ago. 2014.

ZURAW, Bruce L.. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**. [S.l.], p. 884-885. fev. 2018.