

# Angioedema

Portaria SAS/MS nº 109, de 23 de abril de 2010. (Republicada em 23.04.10)



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Em revisão nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, usando-se a estratégia de busca “*angioedema, hereditary*”[Mesh] AND “*drug therapy*”[Mesh] e restringindo-se a ensaios clínicos, metanálises e ensaios clínicos randomizados, foram revisados e incluídos neste protocolo todos os artigos identificados.

Adicionalmente, foi realizada revisão no 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], restringindo-se a ensaios clínicos, metanálises e ensaios clínicos randomizados. Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia com danazol.

As bibliografias dos artigos incluídos também foram revisadas, e artigos não indexados também foram incluídos. Outras fontes consultadas foram livros-texto e o *UpToDate*, versão 17.3.

## 2 INTRODUÇÃO

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética causada pela atividade deficiente do inibidor da C1 esterase (C1-INH), molécula natural inibidora de calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma. É classificado como uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante e expressividade variável; o gene responsável está localizado no cromossomo 11<sup>1-10</sup>. História familiar positiva fortalece a suspeita diagnóstica, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Não há estudos de prevalência de AEH no Brasil. Estima-se que 1:10.000-50.000 indivíduos sejam afetados pela doença<sup>7</sup>.

AEH manifesta-se com o surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades<sup>1,2</sup>, e afeta os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo desencadear edema de glote e/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. Ainda, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdômen agudo e muitos pacientes acabam sendo submetidos a laparotomia exploradora desnecessariamente. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez<sup>1-4</sup>.

A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária<sup>6</sup>. AEH pode ser classificado em tipo 1 (defeitos quantitativos do C1-INH), tipo 2 (defeitos funcionais do C1-INH) e tipo 3 (C1-INH é normal, mas se relaciona, em um terço dos casos, com deficiência de fator XII)<sup>11</sup>. A forma mais comum é a tipo 1, ocorrendo em 85% dos casos, com níveis plasmáticos de C1-INH usualmente reduzidos em 5% - 30% do normal. Alguns pacientes, entretanto, podem apresentar níveis entre 30% - 50%. No tipo 2, 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<sup>11</sup>.

Angioedema adquirido (AEA) ocorre por redução de C1-INH resultante de sua clivagem por autoanticorpos ou por uma anormalidade estrutural de C1-INH, levando à ligação com a albumina, formando complexos inativos e favorecendo o consumo excessivo desta serinoprotease<sup>4,8</sup>. O diagnóstico diferencial entre AEH e AEA pode ser feito através da dosagem da fração C1q do complemento, a qual se encontra

**Consultores:** Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Anete Sevciovic Grumach, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

**Editores:** Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

reduzida no AEA. Neste caso, devem ser investigadas doenças de base, como as linfoproliferativas. O tratamento de AEA envolve o tratamento da doença de base; entretanto, quando o paciente apresentar episódios muito frequentes ou graves de angioedema, danazol pode ser indicado.

AEH pode ser distinguido clinicamente de outras formas de edema pelas seguintes características: início rápido (minutos a horas), distribuição assimétrica e em áreas não dependentes e envolvimento dos lábios, laringe e intestino. O diagnóstico diferencial deve ser feito com angioedema comum não hereditário (alérgico), linfoedemas, macroqueilia da síndrome de Melkerson-Rosenthal e outros edemas de origem cardíaca e renal<sup>1</sup>.

### **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 tipos 1 e 2 é obtido pela presença dos seguintes critérios:

- anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH;
- constatação laboratorial de ausência ou redução (< 50%) ou de defeito funcional de 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.

Como C1-INH é normal no AEH tipo 3, o diagnóstico é baseado principalmente em achados de anamnese e exame físico. A história clínica deve ser semelhante à dos AEH tipos 1 e 2, sendo que, em pacientes do sexo feminino, é comum o relato de utilização de anticoncepcionais hormonais. Para confirmação do diagnóstico, os casos suspeitos podem ser avaliados e acompanhados em serviço especializado de Imunologia.

O diagnóstico de AEA, por sua vez, é baseado em achados clínicos semelhantes àqueles encontrados no AEH, embora história familiar positiva não seja frequente. Do ponto de vista laboratorial, também deve ser constatada a ausência ou redução (< 50%) de C1-INH, redução do complemento hemolítico total (CH50) e diminuição da fração C4 do complemento. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises.

### **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de AEH tipos 1, 2 ou 3, conforme critérios especificados no item Diagnóstico, e ocorrência de mais de um episódio de angioedema em menos de 3 meses, bem como pacientes com AEA que apresentarem episódios muito frequentes ou graves e que também poderão ser tratados com danazol.

### **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- mulheres com sangramento genital de origem desconhecida;
- disfunção grave hepática, renal ou cardíaca, pois o uso de danazol pode causar ou agravar uma disfunção hepática, ocasionar hepatoma ou hepatocarcinoma e agravar a hipertensão arterial;
- gravidez ou amamentação, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos androgênicos no sexo feminino;
- porfiria;
- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento;
- neoplasia de próstata.

Caso o médico responsável opte pela liberação do uso de danazol em alguma das situações acima mesmo considerando o alto risco associado, o paciente deverá ser informado dos possíveis efeitos adversos, e o médico deverá encaminhar laudo justificando a prescrição.

### **7 CASOS ESPECIAIS**

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

danazol com intuito profilático, conforme orientação constante do item Esquema de Administração<sup>12-23</sup>.

## 8 TRATAMENTO

O tratamento do AEH pode ser subdividido em:

- tratamento das crises;
- profilaxia a longo prazo das crises;
- profilaxia a curto prazo das crises.

Por ser uma doença genética, também está indicada realização de aconselhamento genético por médico geneticista.

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, não sendo, portanto, alvo deste PCDT. O tratamento, neste caso, não inclui o uso de danazol<sup>7,9,18</sup>. Se houver risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco.

Já foram usados na profilaxia das crises andrógenos atenuados e agentes antifibrinolíticos: ácido épsilon aminocaproico (inibidor da plasmina) e ácido tranexâmico (inibidor da ativação do plasminogênio), com maior eficácia dos andrógenos<sup>7-18</sup>.

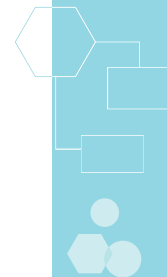
Entre os andrógenos atenuados, danazol é o T mais utilizado, pelo nível de evidência. Ensaio clínico duplo-cego com 9 pacientes comparou 93 cursos de 28 dias de danazol com placebo em pacientes com AEH. As crises ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% de danazol ( $P < 0,001$ ). Análise do efeito de 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)<sup>16</sup>. Considerando a magnitude do efeito nesse ensaio clínico, danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha para a prevenção de novas crises. As contraindicações para seu uso são:

- gravidez;
- amamentação;
- insuficiência renal, hepática ou cardíaca;
- neoplasia de próstata.

Nos casos acima, o médico responsável pelo paciente deve ponderar os riscos e benefícios de seu uso.

O paciente deve ser monitorizado pela possibilidade de desenvolver adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) após o uso prolongado deste fármaco<sup>23</sup>. É controversa a associação entre uso de danazol e risco aumentado de aterosclerose<sup>24,25,26</sup>. Estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes utilizando danazol demonstraram que o benefício da prevenção de crises é maior em casos mais graves e que a monitorização de efeitos adversos deve ser mandatória<sup>14,15</sup>. Farkas e cols.<sup>27</sup>, 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. Os autores sugerem que o desenvolvimento de tumores hepáticos relacionados ao uso de danazol está associado a doses diárias mais elevadas (400-800 mg), à falta de monitorização dos pacientes e ao maior tempo de uso (neste caso, independentemente da dose), e chamam a atenção para a necessidade de definição da menor dose clinicamente eficaz.

Dada a raridade da situação clínica, os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados<sup>28</sup>. 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 único ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, envolvendo este medicamento. Tal estudo incluiu 5 pacientes, com efeito positivo em 3 deles<sup>29</sup>. Assim, danazol permanece como o medicamento melhor estudado nesta condição clínica e, por isso, recomendado neste protocolo como agente profilático das crises de AEH.



## 8.1 FÁRMACO

Danazol: cápsula de 50, 100 e 200 mg

## 8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Danazol: 200 mg, por via oral, divididos em 2 administrações diárias, durante o primeiro mês. Após, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial (ver Monitorização).

Se o paciente com AEH for exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, danazol deve ser administrado nas 2 semanas que antecedem o procedimento, com o dobro da dose utilizada para controle clínico.

## 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIO DE INTERRUPÇÃO

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

## 8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número e/ou da gravidade das manifestações de angioedema

## 9 MONITORIZAÇÃO

Após o primeiro mês de tratamento, deve-se avaliar a resposta clínica (ausência de evento agudo) e laboratorial (atividade de C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais). Se o resultado inicial for satisfatório, deve-se reduzir a dose de danazol para a menor dose capaz de controlar os sintomas clínicos. Se o resultado for insatisfatório, a dose diária pode ser aumentada até o máximo de 600 mg.

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

Em relação aos efeitos adversos, devem ser avaliados hematócrito, hemoglobina, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídios e realizado exame qualitativo de urina a cada 6 meses. Sugere-se ultrassonografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de tumor hepático.

Em pacientes que estiverem fazendo uso de danazol e carbamazepina, podem ocorrer significativos aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da angiotensina e estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises.

## 10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser diagnosticados em serviços especializados em Imunologia ou Genética. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

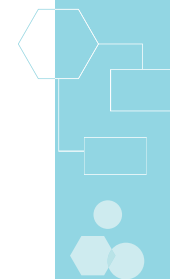
## 11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Pathogenesis and clinical manifestations of hereditary angioedema [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2008 [cited 2010 May 7]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~khRaD40Nj4I03q>.
2. Morgan BP, Harris CL. Complement therapeutics: history and current progress. *Mol Immunol.* 2003;40 (24):159-70.
3. Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):195-203.
4. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Int Med.* 2000;132(2):144-50.

5. Binkley K, Davis AE 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):215-9.
6. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. *Arch Intern Med.* 2001;161(20): 2417-29.
7. Bork Konrad, 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.
8. Kirschfink M, Grumach AS. Deficiências de complemento. In: Grumach AS, editor. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 497-514.
9. 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.
10. 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.
11. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Diagnosis of hereditary and acquired angioedema (C1inhibitor disorders) [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2008 [cited 2010 May 7]. Available from: [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~M/MMOIbeyJEBz7&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~M/MMOIbeyJEBz7&selectedTitle=1~150&source=search_result).
12. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(3):225-31. Epub 2008 Apr 2.
13. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):239-45.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatric Allergy Immunol.* 2002;13(3):153-61.
18. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol.* 2002;55(4):266-70.
19. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):221-7.
20. Bowen T, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, MacSwain M, Warrington R, et al. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):205-14.
21. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Eng J Med.* 1976;295(26):1444-8.
22. Micromedex. DrugDex system [CD-ROM]. Greenwood Village (CO): Micromedex; 2007.
23. Wolters Kluwer Health. Drug Facts and Comparisons [CD-ROM]. St. Louis (MO): Wolters Kluwer Health; 2007.
24. 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.
25. 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. Epub 2007 Oct 30.
26. 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.
27. 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. Epub 2009 Dec 19.



28. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Prevention of attacks in hereditary angiodema [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 7]. Available from: [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~q4q8ma\\_EQaw\\_FP](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~q4q8ma_EQaw_FP).
29. 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.

## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Danazol

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **danazol**, indicado para o tratamento de **angioedema**.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 a seguinte melhora:

- redução do número e/ou gravidade das manifestações do angioedema.

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

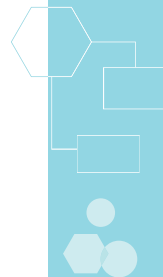
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno; portanto, seu uso durante a amamentação não está indicado;
- efeitos adversos já relatados – náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao medicamento;
- 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(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

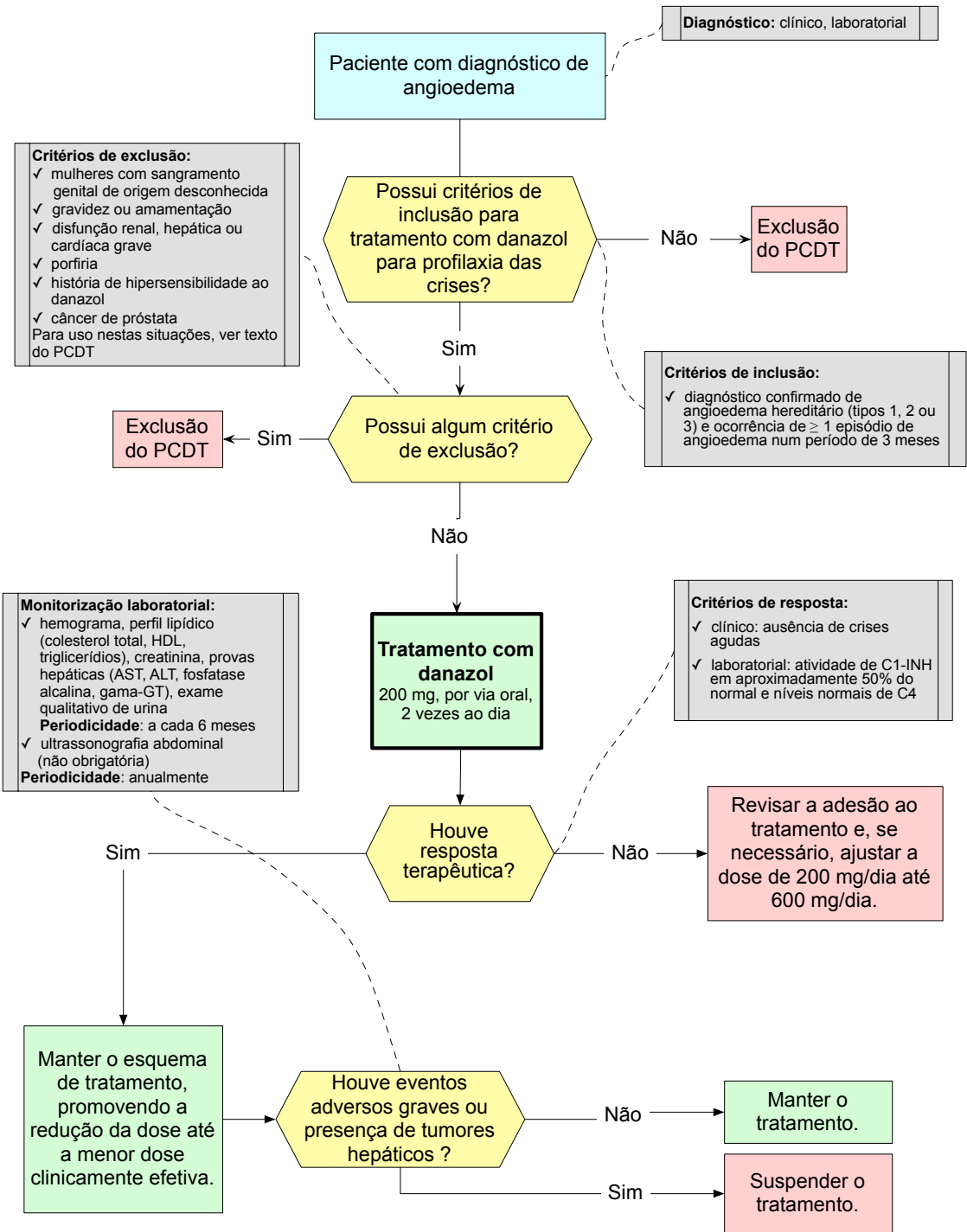
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

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: _____			

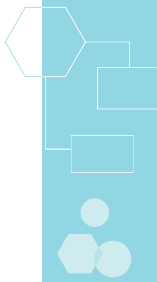
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



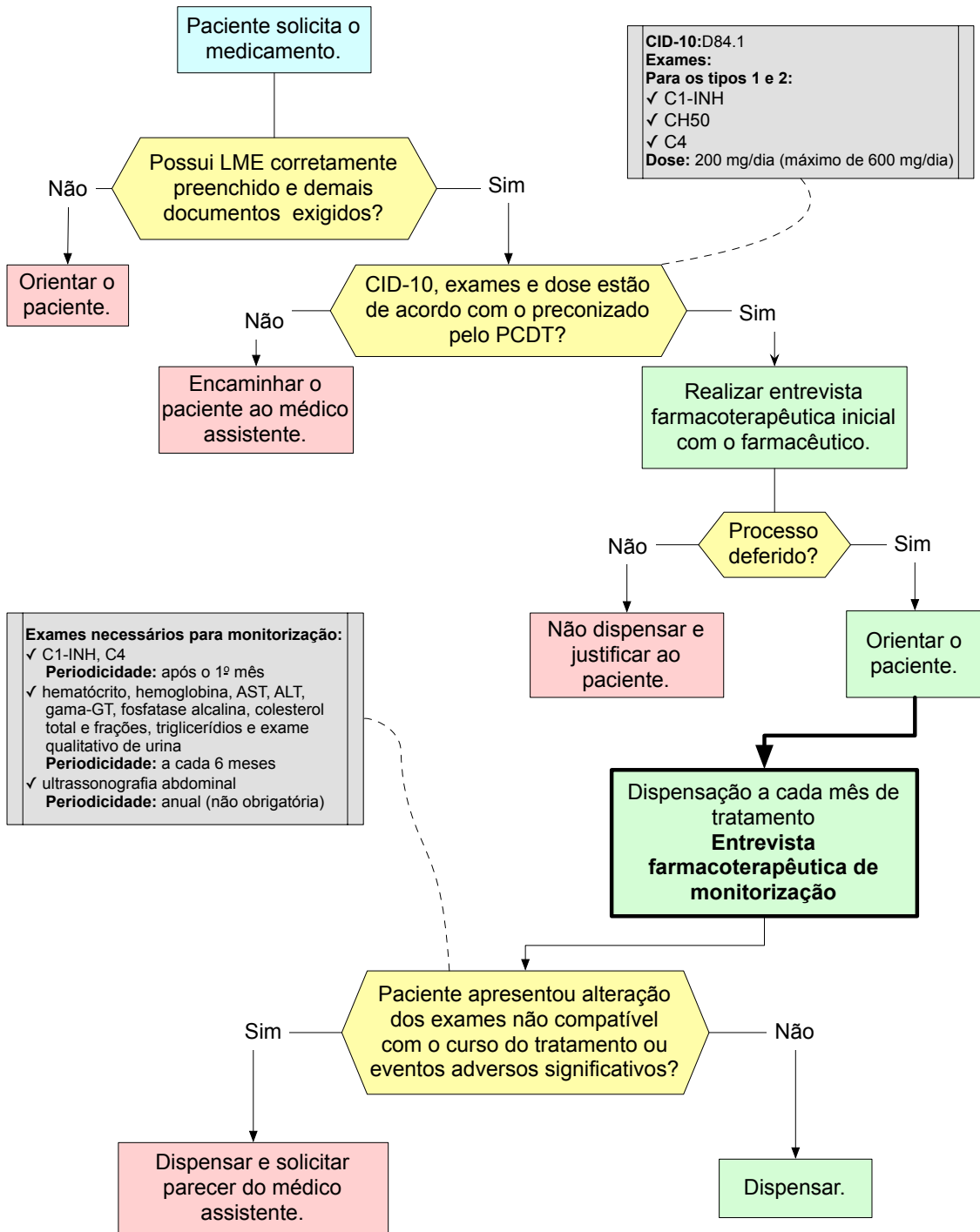
# Fluxograma de Tratamento Angioedema







# Fluxograma de Dispensação de Danazol Angioedema



## Ficha Farmacoterapêutica

### Angioedema

#### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Nome do cuidador: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Sexo:  Masculino  Feminino DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_

#### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.2 Está grávida ou amamentando?  não  sim → critério de exclusão para uso de danazol

2.3 Se mulher, encontra-se em idade reprodutiva?  não  sim → encaminhar ao ginecologista para uso de método anticonceptivo adequado

2.4 Faz uso de outros medicamentos\*?  não  sim → Quais?

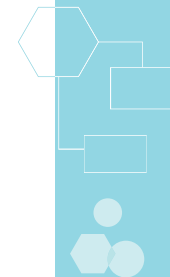
Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

\* O uso de danazol e carbamazepina pode causar significativos aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da angiotensina e de estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises.

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_



### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês	6º mês	12º mês
Previsão de data				
Data				
C1-INH				
C4				
Hematócrito				
Hemoglobina				
ALT				
AST				
Gama-GT				
Fosfatase alcalina				
Colesterol total				
HDL				
LDL				
Triglicerídios				
<b>EQU</b>				
pH				
Densidade				
Glicose				
Bilirrubinas				
Corpos cetônicos				
Proteínas				
Urobilinogênio				
Nitritos				
Esterease leucocitária				
Leucócitos				
Hemácias				
Glicose				
Observação				

- 3.1 Encontra-se C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (aumentar a dose conforme estabelecido no PCDT)  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (reduzir a dose conforme estabelecido no PCDT)
- 3.2 Realizou ultrassonografia abdominal anual?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (se resultado alterado)
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)  
 não → Dispensar  
 sim → Passar para a pergunta 3.4



## 3.4 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

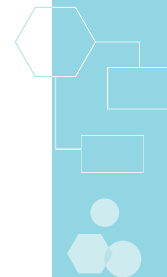
**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Condução

**Principais reações adversas já relatadas:** náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, edema, alterações do paladar, hipertensão, falta de ar, hirsutismo, acne, mudança de voz, irregularidade menstrual

\* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Condução:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)



### TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



## Guia de Orientação ao Paciente Danazol

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO. O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANGIOEDEMA**.

### 1 DOENÇA

- É uma doença genética que causa inchaço principalmente no rosto, nas mãos e nos pés. Pode levar ao inchaço das vias respiratórias e do aparelho gastrointestinal com o aparecimento de edema de glote (fechamento da garganta) e cólicas na barriga.
- Se não tratada, a doença pode causar morte.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve as cápsulas na embalagem original.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir), com um copo de água. Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, crescimento de pelos, engrossamento da voz.
- Se os sintomas forem muito intensos, como dor de cabeça forte, problemas de visão, náuseas e vômitos, comunique-se imediatamente com o médico.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

### 6 PARA MULHERES EM IDADE FÉRTIL

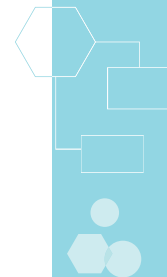
- O danazol não pode ser usado durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de métodos contraceptivos.
- Antes de começar o tratamento, faça o teste de gravidez.

### 7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

### 8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



## 9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: C1-INH e C4 ao final do primeiro mês e a cada 6 meses; hematócrito, hemoglobina, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios e EQU a cada 6 meses; ultrassonografia abdominal a cada 12 meses

## 10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

## 11 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,  
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Mauro Medeiros Borges**

Médico  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**

Médico  
Ministério da Saúde

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Guilherme Geib**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rafael Selbach Scheffel**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**José Miguel do Nascimento Júnior**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**José Miguel Dora**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Machado Mundim**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Luana Regina Mendonça de Araújo**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Vanessa Bruni Vilela Bitencourt**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde

**Mariama Gaspar Falcão**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde