

Perfil clínico de pacientes com Angioedema Hereditário atendidos em um hospital escola da Cidade de Maceió, Alagoas

Clinical profile of patients with Hereditary Angioedema treated at a teaching hospital in the City of Maceió, Alagoas

Perfil clínico de los pacientes con angioedema hereditario atendidos en un hospital universitario de la Ciudad de Maceió, Alagoas

Recebido: 06/07/2021 | Revisado: 10/07/2021 | Aceito: 12/07/2021 | Publicado: 23/07/2021

Jordão Lima Tenório

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0417-8004>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: tenorijordao1@gamial.com

Nayane Mayse Barbosa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4995-2358>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: nayane.silva@famed.ufal.br

Pablo Medeiros Távora

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-6758>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: pablo.tavora@famed.ufal.br

Rodrigo José Nunes Calumby

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2313-5552>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: rjnc_biomed@hotmail.com

Rossana Teotônio de Farias Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0881-1997>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: rossanateo@hotmail.com

Iramirton Figueredo Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-7684>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: iramirton@hotmail.com

Resumo

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética rara caracterizada por ataques recorrentes de angioedema cutâneo, dor abdominal intensa e comprometimento das vias aéreas. Este estudo teve por objetivo descrever o perfil clínico de pacientes portadores de AEH assistidos no Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia de um hospital escola da cidade de Maceió, Alagoas, Brasil. Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo, onde foram coletados dados como sexo, idade de início do AEH, manifestações, fatores desencadeantes, terapia profilática e terapia em momento de crise. Treze participantes compuseram a amostra total, sendo oito do sexo masculino e idade variando entre 08 e 40 anos. O principal fator desencadeante foi o trauma, sendo o edema nas extremidades o sinal mais frequente. O ácido tranexâmico foi a droga referenciada como agente terapêutico em momentos de crise. O fator histórico familiar esteve presente em 69,2% dos participantes e, mesmo o ácido tranexâmico não estando recomendado para profilaxia a longo prazo para o AEH, ainda assume referência entre os pacientes deste estudo, revelando a necessidade da disseminação do conhecimento acerca dos processos fisiopatológicos da doença direcionada às equipes de saúde, no intuito de orientar uma terapêutica adequada e, assim, diminuir a morbimortalidade assegurando uma maior qualidade de vida para os pacientes, como também para os seus familiares.

Palavras-chave: Angioedema hereditário; Deficiência do inibidor de C1; Ácido tranexâmico.

Abstract:

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disease characterized by recurrent cutaneous angioedema, severe abdominal pain, and airway compromise. This study aimed to describe the clinical profile of patients with HAE treated at the Clinic of Clinical Immunology and Allergy of a university hospital in the city of Maceió, Alagoas, Brazil. This is a retrospective, cross-sectional and descriptive study, where data such as sex, age at onset of HAE, manifestations, triggering factors, prophylactic therapy and crisis therapy were collected. Thirteen participants formed the total sample, eight male and aged between 08 and 40 years. Main triggering factor for trauma, with edema in the

extremities being the most frequent sign. Tranexemic acid was the drug referred to as a therapeutic agent in times of crisis. The family history factor was present in 69.2% of the participants and, even though tranexemic acid is not recommended for long-term prophylaxis for HAE, it is still a reference among the patients in this study, revealing the need to disseminate knowledge about the pathophysiological aspects of disease processes directed at health teams, in order to guide adequate therapy and, thus, reduce morbidity and mortality, ensuring a better quality of life for patients, as well as their families.

Keywords: Hereditary angioedema; C1 inhibitor deficiency; Tranexemic acid.

Resumen:

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética rara caracterizada por ataques recurrentes de angioedema cutáneo, dolor abdominal intenso y afectación de las vías respiratorias. Este estudio tuvo como objetivo describir el perfil clínico de los pacientes con AEH tratados en la Clínica de Inmunología Clínica y Alergia de un hospital universitario de la ciudad de Maceió, Alagoas, Brasil. Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, donde se recogieron datos como sexo, edad de inicio del AEH, manifestaciones, factores desencadenantes, terapia profiláctica y terapia de crisis. Trece participantes conformaron la muestra total, ocho de los cuales eran hombres y tenían entre 08 y 40 años. El principal factor desencadenante fue el traumatismo, siendo el edema en las extremidades el signo más frecuente. El ácido tranexémico era el fármaco denominado agente terapéutico en tiempos de crisis. El factor antecedentes familiares estuvo presente en el 69,2% de los participantes y, aunque no se recomienda el ácido tranexémico para la profilaxis del AEH a largo plazo, sigue siendo un referente entre los pacientes de este estudio, revelando la necesidad de difundir el conocimiento sobre los procesos fisiopatológicos de la enfermedad. dirigido a los equipos de salud, con el fin de orientar el tratamiento adecuado y, así, reducir la morbimortalidad, asegurando una mejor calidad de vida de los pacientes, así como de sus familiares.

Palabras clave: Angioedema hereditário; Deficiencia de inibidor de C1; Ácido tranaxémico.

1. Introdução

O Angioedema Hereditário (AEH) é um edema não inflamatório, assimétrico e de origem autossômica dominante, atingindo um em cada 50.000 indivíduos. Caracterizada por ser autolimitada, esta doença restringe-se ao tecido subcutâneo ou submucoso e ocorre devido ao aumento da permeabilidade vascular e da vasodilatação, causando o inchaço da região atingida (Giavina-Bianchi et al., 2018; Serpa et al., 2021; Arruda & Leme Ferriani, 2021). Os episódios de AEH são recorrentes, devido a mutação no gene *SERPING1* que decorre em função da deficiência do inibidor de C1 (C1-INH), induzindo a produção, em excesso, do mediador vasoativo bradicinina, de modo a afetar diversos órgãos, sendo que um terço das crises se localizam na região abdominal e outro terço na região dos membros (Busse & Christiansen, 2020; Campos, Valle & Toledo, 2021). Demais sítios, segundo Aygören-Pürsün e Bork (2019), como rosto, pescoço e genitais, também podem ser afetados, no entanto, ressalta-se que as regiões com manifestações clínicas mais graves se relacionam com as vias aéreas superiores, pois podem causar morte por asfixia, quando a laringe é acometida (Bork, Hardt & Witzke, 2012; Johnson e Phillips, 2018; Serpa et al., 2021).

O AEH é descrito sob três classificações: AEH com deficiência quantitativa de C1-INH em que há uma redução para níveis menores que 50% dos valores de referência, culminando na redução da atividade da proteína funcional, enzima da superfamília *SERPINA* que atua como serinoprotease; AEH com disfunção de C1-INH, no qual os níveis de C1-INH podem estar tanto normais quanto elevados, porém com funcionamento proteico prejudicado; e AEH com C1-INH normal, cujos sintomas clínicos assemelham-se aos da AEH com deficiência de C1-INH e está associado ao nível de estrogênio, principalmente em mulheres expostas à terapia de reposição hormonal ou ao uso de anticoncepcional oral e também está associado a mutações no gene que codifica o Fator de coagulação XII (FXII), componente da via do sistema complemento-lectina (Giavina-Bianchi et al., 2018; Aygören-Pürsün & Bork, 2019).

Quanto aos sintomas que antecedem o início das crises, denominados de pródromos, cerca de 80% dos pacientes portadores de AEH os manifestam, sendo caracterizados por dores de cabeça, mudanças de humor, eritema marginal, náuseas, dor muscular, articular e abdominal (Caballero, Pedrosa & Gómez, 2015; Prematta et al., 2012). Além dos pródromos, alguns gatilhos também podem desencadear crises de AEH, tais como ansiedade, menstruação, puberdade e lactação, de forma que as

primeiras crises observadas ocorrem geralmente na adolescência, em torno dos 12 anos de idade, momento em que se evidencia a puberdade e que podem aumentar em frequência e gravidade, devido às alterações hormonais e fisiológicas que acontecem nesse período (Rasmussen, Freitas & Bigum, 2016; Pancholy & Craig, 2019).

Diante da escassez de informação sobre AEH no Brasil, mais precisamente no estado de Alagoas, é de suma importância traçar os perfis sociodemográficos dos pacientes. Nesse sentido, este estudo buscou descrever o perfil clínico dos pacientes portadores de AEH assistidos no Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia de um hospital escola da cidade de Maceió, Alagoas, Brasil.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo compreendido por Estrela (2018), realizado no Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL), situado na cidade de Maceió – Alagoas, Brasil. Os critérios de inclusão foram indivíduos diagnosticados laboratorialmente pela deficiência de C1-INH, incluindo pacientes assintomáticos. Foram excluídos pacientes sem confirmação diagnóstica ou com outras causas de angioedema associadas. Os dados coletados foram: idade de início dos sintomas, manifestações clínicas, fatores desencadeantes, medicamentos utilizados como profilaxia e em momento de crise. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da UFAL - CAAE: 31760220.0.0000.5013.

3. Resultados

O estudo foi composto por 13 participantes, sendo oito do sexo masculino e cinco do sexo feminino. Quanto a idade dos pacientes, esta variou entre oito e 40 anos, com média de 23,1 anos. A idade de início dos sintomas variou entre quatro e 15 anos e a sua média foi 5,6 anos. A história familiar foi relatada por nove pacientes e o trauma foi o principal fator desencadeante das crises, estando presente em oito indivíduos. Com relação aos locais de manifestação do edema, o de extremidades foi referido por oito pacientes, sete referiram nos lábios e dois na laringe, além disso um paciente apresentou somente edema de lábio e outro relatou somente edema de face, os demais apresentaram edema em pelo menos dois locais diferentes. Ademais, quatro relataram desencadear algum pródrômo antes das crises, sendo o mais recorrente a náusea, pois foi referida por três pacientes.

No que tange ao medicamento utilizado para tratamento, quatro pacientes relataram fazer profilaxia de longo prazo, sendo três deles com ácido tranexâmico- 250 mg/dia e um com oxandrolona- 2,5mg 3 vezes ao dia. Em relação à profilaxia de curto prazo, dois relataram fazer uso de ácido tranexâmico. No tratamento das crises, sete usaram algum tipo de medicamento, sendo três relatos de uso único de Icatibanto, um fez uso de Icatibanto ou do concentrado de C1-INH derivado de plasma, dois usaram oxandrolona e um paciente fez uso de ácido tranexâmico, como observado no quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1 - Perfil clínico dos pacientes portadores de AEH assistidos no Ambulatório de um hospital escola da cidade de Maceió, Alagoas.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	8	61,54
Feminino	5	38,46
Fatores desencadeantes		
Trauma	8	61,54
Estresse	2	15,38
Alimento	1	7,69
Menstruação	1	7,69
Exercício físico	1	7,69
História familiar		
Sim	9	69,23
Não	4	30,77
Sinais e Sintomas		
Edema nas extremidades	8	61,54
Edema em lábios	7	53,84
Edema em face	6	46,15
Edema em pálpebras	5	38,46
Edema em laringe	2	15,38
Dor epigástrica	5	38,46
Vômitos	5	38,46
Distensão abdominal	3	23,07
Diarreia	3	23,07
Somente edema em face	1	7,69
Somente edema em lábios	1	7,69
Uso de Profilaxia		
Sim	6	46,15
Não	7	53,84
Profilaxia		
Profilaxia de longo prazo	4	30,77
Profilaxia de curto prazo	2	15,38
Tratamento das Crises		
Somente Icatibanto	3	23,07
Icatibanto ou concentrado de C1-INH	1	7,69
Oxandrolona	2	15,38
Ácido tranexâmico	1	7,69

Fonte: Autores (2021).

O quadro acima mostra o perfil dos pacientes com suas características clínicas e terapêuticas utilizadas, sendo importante destacar as variáveis mais frequentes como história familiar presente na maioria dos casos.

4. Discussão

O AEH é uma doença rara com apresentação de edema em vários locais do corpo e com início dos sintomas geralmente ainda na infância (Araújo-Simões et al., 2021). Estudos demonstram que a faixa etária média do início dos sintomas é de aproximadamente 8-10 anos (Christiansen et al., 2016; Betschel et al., 2019). Entretanto, esse estudo evidenciou que a idade média dos sintomas inicialmente apresentados foi de 5,6 anos.

Embora as manifestações clínicas sejam observadas ainda nos primeiros anos de vida, esses eventos não garantem um diagnóstico precoce. Segundo estudo britânico, há um atraso estimado em torno de 10 anos para o indivíduo ser diagnosticado com AEH causado por deficiência de C1-INH, pois por ser raro, a condição não costuma ser reconhecida, levando a esse

retardamento (Busse & Christiansen, 2020; Campos, Valle & Toledo, 2021). Dessa maneira, pode-se inferir que muitos pacientes passam grande parte de sua infância sem diagnóstico e tratamento adequado.

No Brasil, estudo realizado por Araújo-Simões et al. (2021) evidenciou que dos 80 pacientes sintomáticos, 44 tinham idade menor que 12 anos, demonstrando a importância da faixa etária para a apresentação dos sintomas. Além disso, por ser uma doença relativamente desconhecida entre os profissionais de saúde, corrobora com o alto índice de casos subdiagnosticados e isso reflete na grande morbimortalidade associada ao AEH, uma vez que o intervalo de tempo desde o início dos sintomas, até o momento em que os pacientes são efetivamente diagnosticados é longo, e se for analisado o tempo no qual se é iniciado o tratamento correto após o diagnóstico, esse intervalo aumenta ainda mais, atingindo de maneira danosa a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto dos seus familiares (Giavina-Bianchi et al., 2018).

Por conseguinte, as crises são resultado de edema espontâneo ou de fatores desencadeantes (Patel e Pongracic, 2019). Dentre esses fatores, o trauma aparece em 61,54% dos pacientes e o estresse em 15,38%, sendo os dois mais pontuados pelos indivíduos envolvidos na pesquisa. Segundo uma revisão sistemática do possível papel desses fatores em ataques de AEH, o pano de fundo desse fenômeno ainda não está claro; possíveis explicações incluem diversidade étnica e/ou diferenças no estilo de vida (Zotter et al., 2014).

As áreas de edema mais comumente afetadas pelo AEH incluem extremidades, face, lábios, pálpebras, abdômen e genitais (Patel & Pongracic, 2019; Bellanti & Setticone, 2018). O de maior e de menor frequência a partir dos dados coletados foi, respectivamente, edema de extremidade e de laringe. O de extremidade pode estar relacionado a uma maior superfície de contato com objetos e, portanto, fica mais suscetível a trauma, um dos fatores desencadeadores da doença. Com relação ao edema de laringe, esta também foi a área menos afetada em um estudo retrospectivo em que foram analisados 131.110 ataques em 221 pacientes com AEH, representando menos de 1% dos casos, embora mais de 50% dos pacientes incluídos no estudo já tivessem experimentado essa manifestação por pelo menos uma vez (Giavina-Bianchi et al., 2018).

Praticamente metade dos pacientes fizeram algum tipo de tratamento profilático e as drogas utilizadas para essa terapêutica ficaram restritas à oxandrolona e ao ácido tranexâmico. Entretanto, algumas literaturas como o *guideline* canadense de AEH defende que o uso de ácido tranexâmico para profilaxia de longo prazo de AEH, que tem como causa a deficiência de C1-INH, não seja eficaz, pois falta evidência da sua eficácia e poucas publicações defendem o seu uso (Betschel et al., 2019; Wang, Geiger & McMahon, 2021).

Todavia, conforme estudo de Araújo-Simões et al. (2021), multicêntrico e transversal, realizado com pacientes de todas as regiões do Brasil, na ausência da recomendação de droga profilática de longo prazo, a maioria dos médicos optaram por iniciar a profilaxia em pacientes pediátricos com doses baixas de ácido tranexâmico aumentando de acordo com a resposta e tolerância do paciente ao medicamento, alcançando uma dose máxima de 1.500 mg. Assim, o estudo sugeriu uma suposta diminuição na frequência e na gravidade de ataques, sendo favorável para os pacientes sem acesso a medicamentos sob demanda.

Em relação ao tratamento em momentos de crise, quatro pacientes usavam uma droga mais específica, o Icatibanto, os demais usavam oxandrolona e ácido tranexâmico mesmo este não sendo recomendado para situações de crise, já que não há evidências da sua eficácia em ataques agudos de AEH, devendo ser evitado (Fabiani et al., 2014; Zuraw et al., 2021). Dessa maneira, fica evidente a situação dos pacientes sobre a dificuldade de ter uma terapêutica adequada para evitar e tratar os ataques associados à doença.

5. Considerações Finais

O AEH é uma doença rara que pode levar à morte por asfixia devido ao edema de laringe, necessitando de mediações adequadas para reverter o quadro. O desconhecimento por parte dos profissionais da saúde leva ao atraso no diagnóstico, agravando ainda mais a situação do paciente.

Além disso, observa-se o uso de medicamentos com eficácia questionada, consequência da limitação do acesso a uma terapêutica adequada no Brasil, colocando o portador de AEH em uma situação de risco.

Dessa maneira, é fundamental a disseminação do conhecimento acerca dos processos fisiopatológicos do AEH direcionada às equipes de saúde, com o objetivo de evitar atrasos no diagnóstico e tratamento, diminuir a morbimortalidade e assegurar uma maior qualidade de vida para os pacientes como também para os seus familiares.

Referências

- Araújo-Simões, J., Boanova, A., Constantino-Silva, R. N., Fragnan, N., Pinto, J. A., Minafra, F. G., Gonçalves, R. F., Valle, S., Alonso, M., Dortas, S. D., Goudouris, E. S., Rêgo-Silva, A. M., Marques, M. M., Serpa, F. S., Chong-Neto, H. J., Nelson, R. F., Mansour, E., Moreira, I. F., Moreno, A. S., Arruda, L. K., & Grumach, A. S. (2021). The Challenges in the Follow-Up and Treatment of Brazilian Children with Hereditary Angioedema. *International archives of allergy and immunology*, 182(7), 585–591.
- Arruda, L. K., & Leme Ferriani, M. P. (2021). Treatment of hereditary angioedema: When the goal is having a normal life. *The Journal of allergy and clinical immunology*, S0091-6749(21)00828-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.023>
- Aygören-Pürsün, E., & Bork, K. (2019). Hereditäres Angioödem [Hereditary angioedema]. *Der Internist*, 60(9), 987–995.
- Bellanti, J. A., & Settignano, R. A. (2018). Hereditary angioedema revisited. *Allergy and asthma proceedings*, 39(5), 329–331. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4169>.
- Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., Borici-Mazi, R., Hébert, J., Kanani, A., Keith, P., Lacuesta, G., Wasserman, S., Yang, B., Aygören-Pürsün, E., Bernstein, J., Bork, K., Caballero, T., Cicardi, M., Craig, T., Farkas, H., Grumach, A., Katelaris, C., Longhurst, H., & Tsai, E. (2019). The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 15, 72.
- Bork, K., Hardt, J., & Witzke, G. (2012). Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130(3), 692–697.
- Busse, P. J., & Christiansen, S. C. (2020). Hereditary Angioedema. *The New England journal of medicine*, 382(12), 1136–1148.
- Caballero, M. T., Pedrosa, D.M., & Gómez, T.C. (2015). Angioedema hereditario. *Medicina Clínica*, 145(8), 356–365.
- Campos, R. A., Valle, S., & Toledo, E. C. (2021). Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *Jornal de pediatria*, 97 Suppl 1, S10–S16. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.011>.
- Christiansen, S. C., Davis, D. K., Castaldo, A. J., & Zuraw, B. L. (2016). Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clinical pediatrics*, 55(10), 935–942.
- Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. Editora Artes Médicas.
- Fabiani, J., Valle, S. O., Olivares, M., Nieto, S., Landeros, E. H., Ginaca, A., Bezrodnik, L., Nievas, E., Oleastro, M., Barrera, O. M., Gallardo, A. M., King, A., Galindo, J. R., Carabantes, M. J., Craig, T., Alfonso, M. M., Montenegro, C., & Grumach, A. S. (2014). Improving C1 inhibitor deficiency (type 1 and type 2 hereditary angioedema) in Latin America. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 24(6), 445–447.
- Giavina-Bianchi, P., Arruda, L. K., Aun, M. V., Campos, R. A., Chong-Neto, H. J., Constantino-Silva, R. N., Fernandes, F. R., Ferraro, M. F., Ferriani, M., França, A. T., Fusaro, G., Garcia, J., Komninakis, S., Maia, L., Mansour, E., Moreno, A. S., Motta, A. A., Pesquero, J. B., Portilho, N., Rosário, N. A., & Grumach, A. S. (2018). Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73, e310.
- Johnson, N. M., & Phillips, M. A. (2018). New Treatments for Hereditary Angioedema. *Skin therapy letter*, 23(1), 6–8.
- Pancholy, N., & Craig, T. (2019). Hereditary angioedema in children: a review and update. *Current opinion in pediatrics*, 31(6), 863–868.
- Patel, G., & Pongracic, J. A. (2019). Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 1; 40(6):441-445.
- Prematta, M. J., Bewtra, A. K., Levy, R. J., Wasserman, R. L., Jacobson, K. W., Machnig, T., & Craig, T. J. (2012). Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Advances in therapy*, 29(10), 913–922.
- Rasmussen, E. R., de Freitas, P. V., & Bygum, A. (2016). Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta dermato-venereologica*, 96(3), 373–376.

Serpa, F. S., Mansour, E., Aun, M. V., Giavina-Bianchi, P., Chong Neto, H. J., Arruda, L. K., Campos, R. A., Motta, A. A., Toledo, E., Grumach, A. S., & Valle, S. (2021). Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 19, eRW5498. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5498

Wang, K., Geiger, H., & McMahon, A. (2021). Tranexamic acid for ACE inhibitor induced angioedema. *The American journal of emergency medicine*, 43, 292.e5–292.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.029>

Zotter, Z., Csuka, D., Szabó, E., Czaller, I., Nébenführer, Z., Temesszentandrás, G., Fust, G., Varga, L., & Farkas, H. (2014). The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 44.

Zuraw, B., Lumry, W. R., Johnston, D. T., Ayyören-Pürsün, E., Banerji, A., Bernstein, J. A., Christiansen, S. C., Jacobs, J. S., Sitz, K. V., Gower, R. G., Gagnon, R., Wedner, H. J., Kinaciyan, T., Hakl, R., Hanzlíková, J., Anderson, J. T., McNeil, D. L., Fritz, S. B., Yang, W. H., Tachdjian, R., & Riedl, M. A. (2020). Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*, S0091-6749(20)31484-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>.