HRJ v.2 n.12 (2021)

Recebido: 24/04/2021

Aceito: 19/08/2021

Angioedema hereditário com deficiência de inibidor de C1 esterase e parada cardiorrespiratória: relato de caso

Bruno Beust Quint¹
Anamaria de Araújo Falcão Amaral¹
Gabriela Parreira Bizinoto²
Dilson Palhares Ferreira³

¹Médicos Residentes de Clínica Médica do Hospital Regional de Sobradinho

²Médica Residente de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas de Goiânia

³Médico Assistente da Unidade de Clínica Médica do Hospital Regional de Sobradinho. Especialista em Clínica Médica e Nefrologia e docente da Escola Superior de Ciências da Saúde do Distrito Federal

E-mail para correspondência: brunoquint91@gmail.com

RESUMO

Objetivo: reportar o quadro clínico de uma paciente com o diagnóstico prévio de angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, associado à parada cardiorrespiratória em serviço de pronto socorro.

Relato do caso: paciente feminina, 23 anos, com diagnóstico prévio de angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, queixava-se de edema em face e lábios, há três dias, evoluindo com piora súbita e parada cardiorrespiratória.

Conclusão: no angioedema hereditário, pode-se ter uma piora súbita, desfavorável, inclusive com parada cardiorrespiratória, o que implica em reconhecimento precoce da sua potencial gravidade. Pôde ser observada melhora clínica após o uso de plasma fresco congelado, realizado em local de suporte intensivo.

Palavras-chave: angioedema hereditário, edema em face e lábios, dispneia, sangramento, parada cardiorrespiratória, plasma fresco congelado

Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency and cardiorespiratory arrest: case report

ABSTRACT

Objective: report the clinical picture of a patient with a previous diagnosis of hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency, associated with cardiorespiratory arrest in an emergency department.

Case report: female patient, 23 years old, with previous diagnosis of hereditary angioedema with deficiency of C1 esterase inhibitor, complained of edema on the face and lips, for three days, evolving with sudden worsening and cardiorespiratory arrest.

Conclusion: in hereditary angioedema, there may be a sudden, unfavorable worsening, even with cardiorespiratory arrest, which implies early recognition of its potential severity. Clinical

improvement could be observed after the use of fresh frozen plasma, performed in an intensive support location.

Keywords: hereditary angioedema, edema on the face and lips, dyspnea, bleeding, cardiorespiratory arrest, fresh frozen plasma

INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) com deficiência do inibidor de C1 é uma rara doença genética, em que mutações no gene SERPING1 resultam em deficiência (tipo I) ou disfunção (tipo II) da proteína inibidora de C1 (C1-INH).¹

Apesar de o AEH representar uma minoria de casos de angioedema e a estimativa inicial de sua prevalência ter sido de 1:50.000 (variação de 1:10.000 a 1:150.000), têm sido descritos novos subgrupos de pacientes, tornando a doença mais comum do que se acreditava anteriormente.²⁻³⁻⁴

Os pacientes que não são tratados adequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40%, por asfixia, devido ao angioedema da laringe.⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸

OBJETIVO

Reportar o quadro clínico de uma paciente com o diagnóstico prévio de angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, associado a suas complicações, inclusive, com evolução para parada cardiorrespiratória em serviço de pronto socorro e, posteriormente, relatar o desfecho clínico em unidade de terapia intensiva.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, parda, 23 anos, obesa, grau I, já em acompanhamento prévio com imunologista mediante diagnóstico de AEH, queixava-se de edema em face e lábios, há três dias, em uso de ácido tranexâmico oral desde então, conforme orientada pelo médico assistente. Procurou o pronto socorro de outro serviço, no qual se encontrava em regular estado geral, lúcida

e orientada no tempo e espaço, com adequada saturação periférica em ar ambiente, eupneica, com queixas leves de edema em face.

Cerca de cinco horas após a paciente evoluiu com piora súbita do quadro, dispneia e sangramento visível em orofaringe, seguido de parada cardiorrespiratória. Foram iniciadas as manobras de ressuscitação cardiopulmonar e procedida intubação orotraqueal em sequência rápida, com visualização de grande quantidade de sangue proveniente da via aérea. A paciente teve retorno à circulação espontânea após dois minutos de reanimação. Posteriormente, foi transferida aos cuidados da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Regional de Sobradinho (HRS).

Nesse momento, teve-se acesso a um relatório médico da imunologia, impresso, o qual a paciente portava nas situações de procura ao pronto socorro. Foram administradas, conforme esse relatório, duas unidades de plasma fresco no momento da sua chegada à UTI e, 24 horas após, outras duas unidades. Ambas com dose máxima de 400 ml. Além disso, manteve-se também o ácido tranexâmico 1g de 4/4h por cerca de 72 horas.

Ao exame físico inicial dentro da UTI, a paciente encontrava-se em grave estado geral, intubada, com edema significativo em lábios e região facial. Ausculta respiratória com esparsas crepitações e roncos difusos, bilateral e difusamente. O abdome era globoso, flácido, hipertimpânico, com edema de parede. As extremidades apresentavam edema importante em membros superiores e inferiores. Foi observada saída de conteúdo líquido e escurecido através da sonda nasogástrica, com cerca de 150 ml, apenas durante um dia.

Exames laboratoriais da admissão: Hb 13,8, leucócitos 23,9 mil com 7% de bastões, plaquetas 353 mil, glicose 244, Cr 1,32, Ur 27, Na 139 e K 4,21. As plaquetas tiveram uma queda para 65 mil em um período de 12 horas.

Tomografia de Tórax sem contraste - 48 horas após a admissão: opacidades em "vidro fosco" com áreas de consolidação, difusas e bilaterais, com predomínio central e superior. Lesão escavada no lobo inferior esquerdo. Provável edema pulmonar com lesão abscedada no lobo inferior esquerdo, com diferencial de hemorragia alveolar pela história clínica.

Fez uso de levofloxacino 750 mg durante sete dias, com melhora clínica e laboratorial nas primeiras 72 horas de uso. Após sete dias foi extubada com sucesso e sem complicações. Permaneceu internada sob cuidados intensivos por nove dias. Teve alta hospitalar em bom estado geral, deambulando, comunicativa, assintomática e com exames laboratoriais normais. Fora orientada a manter seguimento com a imunologia.

DISCUSSÃO

O angioedema hereditário (AEH), cuja forma de herança é autossômica dominante, é uma doença causada por excesso de bradicinina e caracterizada por crises de edema com o envolvimento de múltiplos órgãos. É decorrente do aumento da permeabilidade vascular e da vasodilatação.⁹

O AEH é responsável por 15.000 a 30.000 consultas em setores de emergência por ano, nos Estados Unidos, com amplas hospitalização e internação em unidades de terapia intensiva.¹⁰⁻¹¹

Os pacientes acometidos sofrem de episódios recorrentes de edema envolvendo a pele e a submucosa de vários órgãos. Não está associado à urticária ou prurido, mas, às vezes, os pacientes referem sensação de queimação na região do edema. Os locais mais comumente afetados são: face, extremidades, orofaringe, laringe, sistema digestório e genitália. Cefaleia intensa, retenção urinária e pancreatite aguda, são manifestações clínicas raras, mas que podem ocorrer.¹²

Há variação entre frequência e a gravidade das crises conforme os pacientes. Foi relatado que 5% dos indivíduos com AEH são assintomáticos, ao passo que 25% desenvolvem sintomas dos mais variados ^{5,6,13,14}. Foram analisadas 131.110 crises em 221 pacientes com AEH, em estudo retrospectivo, com ocorrência do edema de laringe em menos de 1% dos episódios. Todavia, mais de 50% dos pacientes, ao menos uma vez, experimentou esta manifestação em um momento prévio.⁵

A disfagia e a disfonia são indicadores de progressão para uma crise grave de laringe. Em geral, tais episódios desenvolvem-se lentamente ao longo de cerca de 8 horas, em média, e as alterações da deglutição e de voz, frequentemente, precedem a obstrução da laringe. Porém, há relatos de edema de laringe de início rápido e os médicos devem ter isso em mente na avaliação dos pacientes. Em casos de edema de laringe, pode ser prudente realizar a intubação profilática como uma medida inicial com vistas à permeabilidade das vias aéreas e, assim, evitar a traqueostomia.²⁴

Episódios de AEH que não recebem tratamento específico geralmente duram de 48 a 72 horas. Embora muitas das crises ocorram de forma espontânea, foram identificados diversos fatores desencadeadores: exercícios físicos, trauma (inclusive de pouca intensidade), estresse, consumo de álcool, mudanças extremas de temperatura, menstruação, gravidez, infecção, uso de inibidores da ECA e uso de estrogênio (anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal). Vale ressaltar que, na adolescência, pode haver aumento substancial da atividade da doença, particularmente, nas jovens do sexo feminino, diante dos ciclos menstruais e da utilização de contraceptivos orais contendo estrogênio.¹⁵⁻⁷⁻⁵⁻¹⁶

Os indivíduos com suspeita clínica e/ou aqueles com história familiar de AEH devem ser investigados. Os níveis séricos de C4 podem ser utilizados como teste de triagem, uma vez que a

deficiência quantitativa e/ou qualitativa de C1-INH conduz à ativação do Sistema de Complemento, que resulta no consumo de C4, mesmo quando os pacientes estão fora do período de crise de angioedema.⁵⁻⁷⁻⁸⁻²⁰

O diagnóstico de AEH é confirmado quando os pacientes atendem a um critério clínico primário e a um critério bioquímico.³⁻²¹⁻²²

A fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, é necessário educar e orientá-los de modo a reduzir as chances de consequências graves desencadeadas. Os pacientes, principalmente, devem receber informações relevantes sobre o AEH, por escrito, tais como medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crise. A farmacoterapia do AEH é dividida em três modalidades: profilaxia em longo prazo, profilaxia em curto prazo e tratamento das crises.⁹

O tratamento das crises de AEH deve ser feito conforme sua gravidade. A fim de evitar potencial morbidade e mortalidade, as crises graves e/ou crises que envolvam o trato respiratório exigem tratamento urgente. Pacientes com AEH devem ter acesso ao tratamento "sob demanda" para as crises, sendo recomendável que tenham pelo menos duas terapias para utilizar em seu domicílio em casos de eventuais crises.⁶⁻²⁵⁻²⁶

Independentemente da disponibilidade de todas as medicações utilizadas para tratar a crise desta doença, é fundamental manter as vias aéreas pervias e, assim, os médicos não podem perder o "momento certo" de intubação, caso a mesma seja indicada.⁹

Ao contrário da anafilaxia e do angioedema associados à degranulação de mastócitos e basófilos, o angioedema mediado por bradicinina não responde à administração de anti-histamínicos, glicocorticoides ou epinefrina.⁹

O objetivo da terapia da crise de AEH é inibir a síntese de bradicinina e a sua ação sobre as células endoteliais. Existem três medicamentos para tratar as crises: concentrado do pdC1-INH, Icatibanto e Ecallantide, onde os dois primeiros já se encontram disponíveis no Brasil. O plasma fresco congelado, que contém o C1-INH, pode ser administrado quando estes três medicamentos de primeira linha não estiverem disponíveis. Embora o plasma fresco congelado possa controlar a maioria das crises de AEH, pode ser vista uma piora paradoxal em alguns casos. Isso porque o plasma também fornece cininogênio e pré-caliceína de alto peso molecular (HMW), com possibilidade de gerar mais bradicinina.⁹

Portanto, o plasma fresco não deve ser utilizado para o tratamento das crises de AEH, a menos que nenhuma outra opção de tratamento de primeira linha esteja acessível.¹⁰⁻¹⁴⁻²⁷

CONCLUSÃO

O desconhecimento e o subdiagnóstico desta doença por profissionais da área da saúde ainda permanece marcante. É fundamental que o paciente e, inclusive, seus familiares, tenham consciência das possíveis complicações inerentes ao AEH. Isso porque as chances de sucesso tendem a aumentar, na abordagem inicial, conforme o esclarecimento desses envolvidos, em relação às possíveis repercussões negativas no indivíduo acometido.

A partir da publicação das primeiras Diretrizes Brasileiras para o AEH em 2011, novos conhecimentos e tratamentos foram divulgados, proporcionando, assim, um melhor manejo terapêutico em nosso país.

O longo tempo transcorrido entre o início dos sintomas até o seu diagnóstico, bem como deste até o acesso à terapia, aumenta a morbidade relacionada à doença.

Vale ter em mente que uma piora súbita e desfavorável deve ser esperada, apesar de sinais e sintomas leves, inclusive com evolução para parada cardiorrespiratória, mediante hipóxia por

edema de vias aéreas superiores. Assim, é vital saber reconhecer o potencial de gravidade do AEH.

Na paciente em questão, observou-se melhora clínica significativa, após o uso de plasma fresco congelado, em unidade de terapia intensiva - única medicação acessível na ocasião. Novas opções terapêuticas estão disponíveis no Brasil, porém, o acesso ainda é restrito.

REFERÊNCIAS

1. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67:147.
2. Craig T. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal*. 2012;5: 182-99.
3. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl): S51-131.
4. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000; 356:213-7.
5. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. *Am J Med*. 2006; 119:267-74.
6. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-131.
7. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci*. 1982; 284:2-9.

8. Bork K, Hardt J, Schicketanz K-H, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1229-35.
9. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2017;1(1):23-48
10. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:15.
11. Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med.* 1988; 17:1082-6
12. Matesic D, Fernandez Perez ER, Vlahakis NE, Hagan JB. Acute pancreatitis due to hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97:611-4.
13. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:22.
14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:24.
15. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71:206-15.
16. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104:211-4.

17. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014; 69:602-16.
18. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:458-67.
19. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27: e338-44.
20. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120: e713-22.
21. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karadi I, Fekete B, Fust G, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:1225-30.
22. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 619-27
23. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, 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.
24. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:692-7.

25. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36:213-7.
26. Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36:145-50.
27. Chinniah N, Katelaris CH. Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49:2-5.