

## Abordagem Perioperatória de Doentes com Angioedema Hereditário

### *Perioperative Approach to Patients with Hereditary Angioedema*

Carolina Rodrigues<sup>1</sup>, Tiago Adrego<sup>2</sup>, Helena Vieira<sup>3</sup>

#### Autor Correspondente:

Carolina Rodrigues

Morada: Serviço de Anestesiologia - Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal.

Email: carolina.ef.rodrigues@gmail.com

<sup>1</sup>Interna de Formação Específica de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Interno de Formação Específica de Saúde Pública, Unidade de Saúde Pública do Baixo Mondego, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

## Resumo

**Introdução:** O angioedema hereditário é uma doença rara, autossómica dominante, que se manifesta por crises súbitas, recorrentes e de gravidade variável de edema subcutâneo e submucoso. Estes episódios podem ocorrer de forma espontânea ou em resposta a *triggers*. São conhecidos três tipos de angioedema hereditário. A doença é condicionada por diminuição do nível plasmático de inibidor de C1 e aumento da bradicinina, com aumento da permeabilidade vascular e consequente edema.

O objectivo deste trabalho é apresentar um protocolo para manuseamento perioperatório dos doentes com angioedema hereditário.

**Métodos:** Realizámos uma revisão bibliográfica em três bases de dados, com os termos de pesquisa “hereditary angioedema” AND “anesthesia”. Foram incluídos artigos com menos de 10 anos e em inglês. No total obtivemos 58 artigos, foram seleccionados 22.

**Resultados:** Existem vários fármacos disponíveis para a abordagem do angioedema hereditário: o concentrado de inibidor de C1, plasma humano/plasma fresco congelado, androgéneos atenuados, anti-fibrinolíticos e moduladores do sistema de contacto. A profilaxia das crises pode ser efectuada a longo prazo, nos doentes com sintomas frequentes ou severos, e a curto prazo, antes de procedimentos dentários, médicos ou cirúrgicos. O tratamento das crises agudas é efectuado em meio intra ou extra-hospitalar.

**Discussão:** A maioria dos artigos incluídos são descrição de casos clínicos individuais ou revisão dos casos de uma instituição. Várias medidas devem ser tomadas no período perioperatório de forma a evitar uma crise aguda. A profilaxia deverá ser realizada durante a gravidez antes de qualquer procedimento cirúrgico, nos procedimentos dentários (exceto limpeza dentária ou restauração simples), quando a cirurgia envolve manuseamento da via aérea, nos doentes com episódios prévios de angioedema afectando a via aérea e quando há estimativa de alterações significativas da volémia. Devido ao risco de crise de angioedema no pós-operatório, estes doentes devem permanecer numa unidade com vigilância permanente.

**Conclusões:** Um dos potenciais *triggers* para uma crise de angioedema hereditário é o trauma anestésico e cirúrgico. Torna-se fundamental adoptar medidas para prevenção do angioedema e diminuição da morbimortalidade. Qualquer caso suspeito deverá ser referenciado para o Serviço de Imunoalergologia de um dos centros de referência.

Palavras-chave: Anestesia; Angioedema Hereditário; Cuidados Perioperatórios

## Abstract

**Introduction:** Hereditary angioedema (HAE) is a rare, autosomal dominant disease manifested by the sudden, recurrent and variable severity of subcutaneous and submucosal edema. These episodes may occur spontaneously or in response to triggers. Three types of HAE are known. The disease is conditioned by a decrease in the plasma level of C1 inhibitor and increase of bradykinin, with increased vascular permeability and consequent edema.

The aim of this study is to present a protocol for the perioperative management of patients with hereditary angioedema.

**Methods:** We carried out a bibliographic review in 3 databases, with the terms “hereditary angioedema” AND “anaesthesia”. We included articles under 10 years old and in English. In total, 58 articles were found, 22 were selected.

**Results:** There are a number of drugs available for the hereditary angioedema approach: C1 inhibitor concentrate, human plasma / fresh frozen plasma, attenuated androgens, antifibrinolytics and modulators of the contact system. Prophylaxis of crisis may be performed in the long term, in patients with frequent or severe symptoms, and in the short term before dental, medical or surgical procedures. The treatment of acute attacks is carried out intra or extra-hospital.

**Discussion:** Most of the articles included are descriptions of individual clinical cases or review of an institution's cases. Several

measures must be taken in the perioperative period in order to avoid an acute crisis. Prophylaxis should be performed during pregnancy prior to any surgical procedure, in dental procedures (except dental cleaning or simple restoration), when surgery involves airway manipulation, in patients with previous episodes of angioedema affecting the airway and when there is an estimate of significant volume changes. Due to the risk of angioedema in the postoperative period, these patients should remain in a unit with permanent surveillance.

**Conclusions:** One of the potential triggers for a hereditary angioedema crisis is anaesthetic and surgical trauma. It is essential to adopt measures to prevent angioedema and decrease morbidity and mortality. Any suspected case should be referred to the Immunoallergy Service of one of the reference centers.

**Keywords:** Anesthesia; Angioedemas, Hereditary; Perioperative Care

## INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (HAE) é uma doença autossómica dominante rara, que afeta entre 2 e 10 por cada 100 000 indivíduos, manifesta-se habitualmente na infância ou na adolescência, por crises súbitas de edema.<sup>1-22</sup> Esta doença resulta de uma mutação (são conhecidas mais de 150) do gene codificador da proteína inibidora de C1, que se localiza no braço longo do cromossoma 11.<sup>18</sup>

A proteína inibidora de C1 é uma proteína reguladora, produzida sobretudo nos hepatócitos, responsável pela inibição de C1 e das proteases do sistema de contacto (calicreína e fator XII), da coagulação (fator XI e trombina) e fibrinolíticas (plasmina e activador do plasminogéneo tecidual).<sup>9,10</sup> A ausência de inibição dessas cascatas levará a alterações clinicamente não significativas na via imunitária, na coagulação e na fibrinólise.<sup>10</sup> A consequência clínica do défice de inibidor de C1 deve-se ao aumento da bradicinina, que através do seu recetor B2, aumenta a permeabilidade vascular, com vasodilatação, contração do músculo liso não vascular e consequente edema.<sup>9,10,13</sup>

Foram descritos três tipos de HAE: no tipo I, mais frequente (85% dos casos), a mutação condiciona produção ineficiente da proteína inibidora de C1 (< 40% do valor normal); no tipo II (15% dos casos) há produção de proteína em quantidades normais, mas não funcionante (< 50% da actividade normal); no tipo III, raro (só conhecidas 43 famílias) a mutação é desconhecida, provavelmente no fator XII com aumento da produção de cinina, sendo estrogéneo dependente (Tabela 1).<sup>2,3,7</sup>

Tabela 1. Tipos de Angioedema Hereditário

TIPO DE HAE	NÍVEIS DE C1-INH	FUNÇÃO DE C1-INH	NÍVEIS DE C4
I	Diminuídos	Normal	Diminuídos
II	Aumentados	Diminuída	Diminuídos
III	Normais	Normal	Normais

C1INH- inibidor de C; HAE- angioedema hereditário

A apresentação clínica do HAE caracteriza-se por episódios recorrentes, imprevisíveis, auto-limitados (2 – 4 dias) e de gravidade variável, de edema subcutâneo e submucoso não inflamatório.<sup>1-22</sup> Estes episódios podem ocorrer de forma

espontânea ou em resposta a *triggers* (trauma cirúrgico ou médico *major*, procedimentos dentários, ansiedade, medicamentos e alimentos, infecção por *Helicobacter pylori*, posicionamento prolongado, exposição ao frio), e atingem frequentemente a pele, o tracto gastrointestinal e o tracto respiratório.<sup>10</sup> Os episódios agudos são comumente confundidos com reações anafiláticas/anafilactóides.<sup>21</sup>

A forma de apresentação mais comum de uma crise de HAE são crises com atingimento da pele na face, nas extremidades, nos genitais e no tronco.<sup>10,13</sup> O edema da face pode coexistir com edema da mucosa oral e da úvula com ou sem comprometimento da glote.<sup>10,13</sup> As crises gastrointestinais também são muito frequentes; caracterizam-se por dor abdominal, náuseas e vômitos, sendo muitas vezes confundidas com quadros de abdómen agudo.<sup>2</sup> Esta forma de apresentação nalguns doentes, pode levar ao atraso no diagnóstico e à realização de exames invasivos ou procedimentos cirúrgicos desnecessários.<sup>2</sup> Em casos mais graves pode ocorrer obstrução intestinal por edema da mucosa intestinal.<sup>2</sup> A crise com atingimento do trato respiratório superior pode ser ameaçadora de vida.<sup>10,13</sup> O edema da via aérea pode ser a forma de apresentação e pode ocorrer num doente com história de angioedema, mas sem crises respiratórias anteriores.<sup>10,13</sup> Estas crises tendem a ser menos frequentes depois dos 45 anos.<sup>10,13</sup> Alguns doentes vão manifestar prodrómos prévios à crise, como ansiedade, alterações do humor, parestesias, fadiga ou *erythema marginatum*.<sup>11</sup>

A prevalência é independente da raça, da etnia e do sexo, havendo uma variabilidade individual na apresentação da doença e na resposta ao tratamento.<sup>2</sup> As mulheres apresentam doença mais grave, com aumento do número de crises pós-puberdade, diminuição pós-menopausa e exacerbação com o uso de estrogéneos exógenos, o que sugere um papel dos estrogéneos no HAE.<sup>2</sup>

Estes doentes podem representar um verdadeiro desafio anestésico, devido ao risco de aparecimento de crises que constituem ameaça à vida, por edema da laringe durante a indução, manutenção e recobro anestésico.<sup>10</sup>

Em Portugal existem quatro centros de referência na abordagem do angioedema hereditário: serviços de

Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto; Hospital Infante Dom Pedro, Aveiro; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra; Hospital Dona Estefânia/Hospital Pulido Valente, Lisboa. Todos os doentes diagnosticados com HAE são possuidores de um cartão identificativo (Fig. 1), que possui informação sobre a doença e o tratamento.



Figura 1. Cartão identificativo de doente com angioedema hereditário

O objectivo deste trabalho é apresentar um protocolo para manuseamento perioperatório de doentes com HAE, de forma a minimizar a morbimortalidade por crise aguda de angioedema.

## MÉTODOS

Realizámos uma revisão da literatura, com uma pesquisa realizada a 1 de fevereiro de 2018, nas seguintes bases de dados: PubMed®, Web of Science®, e Embase®.

Utilizámos como termos de pesquisa “hereditary angioedema” AND “anesthesia”.

Restringimos aos artigos escritos em inglês e que foram publicados há menos de 10 anos.

Obtivemos da PubMed® 13 registos, da Web of Science® 10 registos, e da Embase® 51 registos.

No total obtivemos 58 registos únicos, 17 excluímos pelo tipo de documento, nove pelo título, um pelo conteúdo, cinco pela língua, e três por não terem texto completo. No total seleccionámos 22 artigos para inclusão.

## RESULTADOS

Nos últimos anos aumentou o número de medicamentos disponíveis para profilaxia e tratamento de crises, com aumento da segurança.<sup>10-12</sup>

A profilaxia das crises pode ser efectuada a longo prazo, nos doentes com sintomas frequentes ou severos, e a curto prazo, antes de procedimentos dentários, médicos ou cirúrgicos.<sup>1-22</sup>

O tratamento das crises agudas é efectuada em meio intra ou extra-hospitalar, este último em casos mais graves, frequentemente com auto-administração de dose de resgate.<sup>1-22</sup>

Os fármacos disponíveis para a abordagem do HAE são: o concentrado de inibidor de C1 derivado do plasma (pdhC1INH) ou recombinante, plasma humano inactivado/plasma fresco congelado, androgéneos atenuados, anti-fibrinolíticos e moduladores do sistema de contacto (icatibant e ecallantide).<sup>1-22</sup>

A profilaxia a longo prazo é realizada com danazol (ou outro androgéneo em dose equipotente), na dose de 100-200 mg/dia; ácido tranexâmico, na dose de 25 mg/kg/dia dividido em 3 tomas; concentrado de inibidor de C1 (1000 U).<sup>18</sup>

A profilaxia a curto prazo pode ser realizada com danazol 600 mg/dia 5 dias antes do procedimento e 3 dias após o procedimento (se não contra-indicado); concentrado de inibidor de C1 1000 U entre 1 a 6 horas antes do procedimento; plasma fresco congelado/plasma humano inactivo 2 unidades 1 a 2 horas antes do procedimento; ou icatibant 30 mg SC 1 hora antes do procedimento.<sup>18</sup>

O tratamento da crise aguda deverá ser realizado com concentrado de inibidor de C1 1000 U; plasma fresco congelado/plasma humano inactivo 2 unidades 1; icatibant 30 mg SC.<sup>18</sup> Podem ser necessárias doses complementares até resolução da sintomatologia, ou em caso de *rebound* (Anexo 1).<sup>10,13,18</sup>

Com base na literatura consultada (Tabela 2) apresentamos um protocolo de atuação para abordagem do doente com angioedema hereditário (Anexo 1).<sup>1-22</sup>

## DISCUSSÃO

A maioria dos artigos incluídos são descrição de casos clínicos individuais ou revisão dos casos de uma instituição, o que se deve à raridade da doença e à consequente dificuldade de realizar outro tipo de estudos com um desenho de estudo mais robusto.

Vários tratamentos estão disponíveis para abordagem do angioedema hereditário.<sup>1-22</sup>

- O concentrado de inibidor de C1 obteve sucesso na prevenção de episódios de edema pós-procedimento e na diminuição da duração da crise de angioedema. É o fármaco de eleição para profilaxia a curto prazo sobretudo

Tabela 2. Revisão da literatura

ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO DE DOENTES	TRATAMENTO	CONTROLO	RESULTADO/CONCLUSÃO
González-Quevedo T, 2016 <sup>1</sup>	Estudo retrospectivo multicêntrico (5 centros em Espanha)	61 (125 gravidez de termo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pdhC1INH em profilaxia a curto prazo antes da cesariana em 5 grávidas com HAE diagnosticado</li> <li>• pdhC1INH em profilaxia a curto prazo antes de parto vaginal em 14 partos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem profilaxia a curto prazo em 10 grávidas antes da cesariana (sem diagnóstico de HAE à data da intervenção)</li> <li>• Sem profilaxia a curto prazo em 111 partos vaginais antes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem eventos perioperatórios adversos nas grávidas submetidas a cesariana com ou sem profilaxia a curto-prazo</li> <li>• Nos partos vaginais sem profilaxia a curto prazo, 5,4% tiveram sintomas locais ligeiros que reverteram espontaneamente</li> </ul>
Williams A H, 2015 <sup>2</sup>	Revisão da literatura	Não aplicável	Uso de androgéneos (danazol), plasma fresco congelado, concentrado de inibidor de C1 para profilaxia a curto prazo	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apesar de o danazol e o plasma fresco congelado serem alternativas, o concentrado de inibidor de C1 é o tratamento preferido</li> <li>• Deverá estar sempre disponível um plano de actuação e duas doses de regaste disponíveis</li> </ul>
Soltanifar D, 2014 <sup>3</sup>	Caso clínico	1	pdhC1INH em profilaxia a curto prazo em parturiente com HAE tipo III	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Chamaroux-Tran TN, 2014 <sup>4</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com danazol, ácido tranexâmico e concentrado de inibidor de C1, em mulher para cirurgia cardíaca com circulação extra-corporal	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Narayanan A, 2013 <sup>5</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com concentrado de inibidor de C1 em criança proposta para tratamento dentário	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Senaratne K T, 2012 <sup>6</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com icatibant	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Caballero T, 2011 <sup>7</sup>	Consenso internacional de abordagem do HAE em Ginecologia/Obstetrícia	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de crise aguda com pdhC1INH, icatibant, ecallantide ou rhC1INH</li> <li>• Profilaxia a curto prazo com pdhC1INH, androgéneos atenuados, ácido tranexâmico e plasma humano/plasma fresco congelado</li> <li>• Profilaxia a longo prazo com androgéneos atenuados, antifibrinolíticos e pdhC1INH</li> </ul>	Não aplicável	Não aplicável
Yazawa T, 2009 <sup>8</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com concentrado de inibidor de C1 em criança com história familiar de HAE para cirurgia emergente	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Spyridonidou A, 2010 <sup>9</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com danazol e pdhC1INH	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
MacBeth L S, 2016 <sup>10</sup>	Estudo retrospectivo	38 procedimentos (24 doentes)	Profilaxia a curto prazo com danazol e /ou concentrado de inibidor de C1 ou plasma fresco congelado	Nenhum	1 caso de edema da via aérea após profilaxia com plasma fresco congelado e androgéneo atenuado
Azzam R, 2015 <sup>11</sup>	Caso clínico	2	Profilaxia a curto prazo com plasma fresco congelado num caso e nenhuma profilaxia noutro caso	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O doente que recebeu a profilaxia apenas apresentou edema mandibular ligeiro</li> <li>• A doente sem profilaxia morreu com edema da laringe após extração dentária (sem diagnóstico de HAE à data, as filhas foram diagnosticadas mais tarde)</li> </ul>

ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO DE DOENTES	TRATAMENTO	CONTROLO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Levy J H, 2010 <sup>12</sup>	Artigo de revisão	Não aplicável	Profilaxia com androgéneos atenuados, antifibrinolíticos e concentrado de inibidor de C1. Tratamento de crise aguda com pdhC1INH e ecallantide	Não aplicável	Não aplicável
Szema A M, 2009 <sup>13</sup>	Revisão da literatura e caso clínico	1	Uso de troca tubos para facilitar reintubação, medição da pressão de fuga do cuff do tubo traqueal intraoperatóriamente, uso de danazol e plasma fresco congelado para profilaxia a curto prazo, pdhC1INH para profilaxia a longo prazo e rhC1INH para tratamento de crise aguda	Nenhum	Desconhecido
Nagler R, 2008 <sup>14</sup>	Caso clínico	3	Caso 1: tratamento de crise aguda com plasma fresco congelado. Caso 2: profilaxia a longo prazo com danazol e a curto prazo com plasma fresco congelado. Caso 3: profilaxia a curto prazo com plasma fresco congelado.	Nenhum	No caso 3 ocorreu disfasia e dispneia no intraoperatório com necessidade de administração de uma unidade adicional de plasma fresco congelado, com melhoria significativa
Farkas H, 2014 <sup>15</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a longo prazo com danazol, que foi substituído por ácido tranexâmico pré-concepção. Durante gravidez realizada profilaxia a longo prazo com pdgC1INH. Antes da cesariana foi administrado profilacticamente pdhC1INH. Tratamento de crise aguda com pdhC1INH.	Nenhum	Vários abortos espontâneos durante terapêutica com danazol. Vários episódios de crise aguda durante a gravidez e a amamentação, tratados com pdhC1INH
Hermans C, 2007 <sup>16</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a longo e a curto prazo com pdhC1INH durante a gravidez	Nenhum	1 episódio de edema da laringe no período pós-parto da primeira gravidez e duas crises durante a segunda gravidez com pouca resposta ao pdhC1INH
Sanuki T, 2014 <sup>17</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a longo prazo com ácido tranexâmico e a curto prazo com pdhC1INH	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Bernstein J A, 2011 <sup>18</sup>	Artigo de revisão	Não aplicável	Tratamento de crise aguda com plasma fresco congelado, antifibrinolíticos, pdhC1INH, icatibant, ecallantide. Profilaxia a longo prazo com androgéneos atenuados e pdhC1INH	Não aplicável	Não aplicável
Morcavallo P S, 2010 <sup>19</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a longo prazo com ácido tranexâmico e a curto prazo com danazol	Nenhum	Edema da face e da via oral com início nas primeiras 24 horas de pós-operatório
Shick V, 2010 <sup>20</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com danazol e plasma fresco congelado	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Yu S KH, 2016 <sup>21</sup>	Caso clínico	1	Profilaxia a curto prazo com concentrado de inibidor de C1 e ácido tranexâmico	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório
Rosa A, 2016 <sup>22</sup>	Estudo experimental	6	• Profilaxia a curto prazo com concentrado de inibidor de C1 • Ansiólise e sedação com N <sub>2</sub> O	Nenhum	Ausência de complicações no perioperatório

C1INH- inibidor de C1; HAE- angioedema hereditário; pdhC1INH- Concentrado de inibidor de C1 derivado do plasma; rhC1INH- Concentrado de inibidor de C1 recombinante

nas crianças e mulheres durante a gravidez ou aleitamento, nos restantes doentes os androgéneos atenuados (danazol) podem ser uma opção. A profilaxia a longo prazo com concentrado de inibidor de C1 é efetivo mas os seus custos limitam a sua implementação. O concentrado de inibidor de C1 pode ser derivado do plasma (pdhC1INH) ou recombinante (rhC1INH). O rhC1INH só deverá ser utilizado após realização de testes para a presença de anticorpos IgE contra o epitélio do coelho.<sup>1-5,7-13,15-22</sup>

- O plasma fresco congelado/plasma humano inativado possui inibidor de C1, são necessários grandes volumes para obtenção de concentrações semelhantes, com efeitos adversos conhecidos (sobrecarga de volume, risco de lesão pulmonar). A administração de plasma também fornece fatores de complemento, existindo a possibilidade de agravamento da sintomatologia. Portanto, é útil apenas quando concentrado de inibidor de C1 não está disponível.<sup>2,7,9-12,14,18,19</sup>

- Os androgéneos atenuados (por exemplo, danazol) foram durante muito tempo o único fármaco disponível para profilaxia a longo prazo, sendo também efetivos em profilaxia a curto prazo. Aumentam os níveis de inibidor de C1 e de C4 em 3 a 5 vezes por estimulação da produção hepática. Não devem ser administrados a grávidas, mulheres a amamentar e crianças. Cerca de 80% dos doentes relatam efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns são: aumento de peso, náuseas, acne, cefaleias, ansiedade, hipertensão arterial, mialgias, irregularidades menstruais, depressão, hematúria e toxicidade hepática; surgem com a administração a longo prazo de androgéneos, com necessidade de redução da dose.<sup>2,4,9-12,15,18,19</sup>

- Os antifibrinolíticos são menos efetivos na prevenção a longo prazo que os androgéneos atenuados e não têm indicação para tratamento de crise aguda. São úteis nos intolerantes aos androgéneos ou naqueles em que estes estão contraindicados. A sua acção prende-se com a inibição de C1 dependente da acção da anti-plasmina. Têm efeitos adversos mínimos a curto-prazo, mas com eficácia limitada. Em profilaxia a longo prazo apresentam efeitos adversos como náuseas, diarreia, fraqueza muscular, fadiga, diminuição da acuidade visual e trombose.<sup>7,10-12,18,19</sup>

- Os moduladores do sistema de contacto, icatibant e ecallantide, são os novos fármacos para manuseamento do angioedema hereditário. O icatibant é um antagonista específico, seletivo e competitivo do recetor 2 da bradicinina. O ecallantide é um potente inibidor reversível da calicreína plasmática. Estes fármacos são administrados por via subcutânea. A via de administração é uma vantagem para abordagem em situações de emergência, sendo muitas vezes utilizado como medicamento de auto-resgate em situações de crise ameaçadora da vida, nos doentes com crises muito frequentes e graves. O custo limita a utilização

em todos os doentes. O icatibant é útil no angioedema hereditário do tipo III, e nos doentes com resistência ao concentrado de inibidor de C1.<sup>2,6,7,10-12,18,19</sup>

Várias medidas devem ser tomadas no período perioperatório de forma a evitar uma crise aguda.<sup>10</sup> Deverão ser evitados estímulos precipitadores: *stress*, estrogéneos exógenos, IECA e tramadol.<sup>10</sup> Sendo o *stress* um fator desencadeador de crise, uma adequada ansiólise do doente é fundamental.<sup>10,22</sup> Se possível evitar a manipulação da via aérea e o método cirúrgico deve ser o menos invasivo possível.<sup>10</sup> A profilaxia deverá ser realizada durante a gravidez antes de qualquer procedimento cirúrgico, nos procedimentos dentários (exceto limpeza dentária ou restauração simples), quando a cirurgia envolve manuseamento da via aérea, nos doentes com episódios prévios de angioedema afectando a via aérea e quando há estimativa de alterações significativas da volémia.<sup>1-22</sup>

Cada doente com angioedema hereditário tem, em média, 20 crises por ano, metade das quais com edema da laringe.<sup>1,12</sup> As crises com compromisso da via aérea afetam cerca de metade dos doentes com angioedema hereditário, são imprevisíveis e responsáveis pela mortalidade de 15% a 33% nestes doentes.<sup>1,12</sup>

A profilaxia não é totalmente efetiva na prevenção de crise, pelo que deverão estar sempre disponíveis duas doses de resgate (concentrado de inibidor de C1, icatibant, ecallantide ou plasma fresco congelado/plasma humano inativado), que deverão acompanhar o doente nas primeiras 24 horas.<sup>10</sup>

Devido ao risco de crise de angioedema no pós-operatório, estes doentes devem permanecer numa unidade com vigilância permanente (unidade de cuidados pós-anestésicos ou unidade de cuidados intensivo), com perito em via aérea e com capacidade para medicina intensiva, durante as primeiras 24 - 36 horas.<sup>7,10,13,18</sup>

## CONCLUSÃO

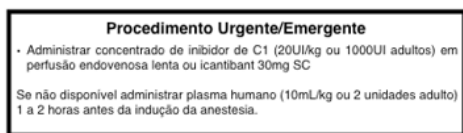
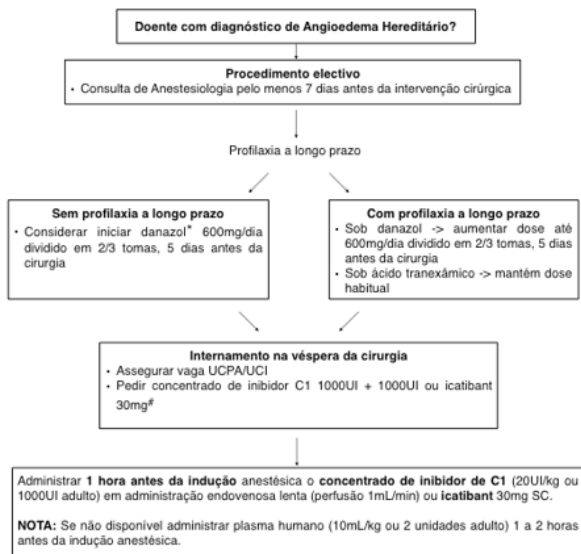
Um dos potenciais *triggers* para uma crise de angioedema hereditário é o trauma anestésico e cirúrgico.<sup>1-22</sup> Torna-se fundamental adoptar medidas para prevenção do angioedema e diminuição da morbimortalidade.<sup>1-22</sup> O planeamento e a colaboração interespecialidades é fundamental, tal como assegurar ansiólise do doente, profilaxia se recomendado e cuidados pós-operatórios.<sup>10,13</sup> Apesar da implementação destas medidas existe a possibilidade de uma crise aguda no perioperatório, onde a atuação do Anestesiologista será fundamental para tratamento da crise e abordagem da via aérea se necessário.<sup>7,10,13,18</sup>

Qualquer caso suspeito deverá ser referenciado para o Serviço de Imunoalergologia de um dos centros de referência.

## ANEXO

1. Protocolo de abordagem de doente com angioedema hereditário:

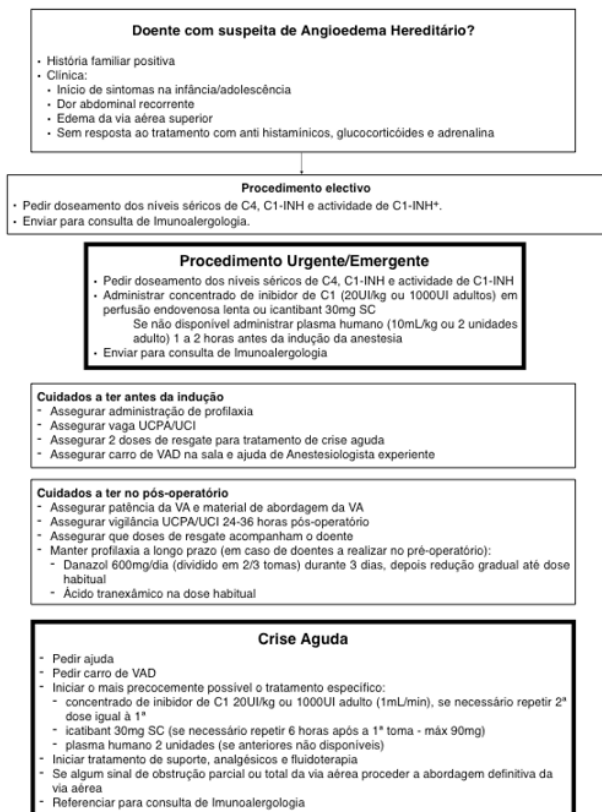
### Manuseamento Perioperatório de Doentes com Angioedema Hereditário



\* não administrar a crianças, grávidas ou mulheres a amamentar, doentes com história de reacções adversas ao danazol ou com insuficiência hepática

<sup>#</sup> se angioedema hereditário de tipo III ou evidência/suspeita de resistência ao concentrado de inibidor de C1

Carolina Rodrigues, Helena Vieira Serviço de Anestesiologia-CHUC 2018 1



<sup>+</sup> Requisição de Análises -> Secção Imunologia -> Estudo do complemento

Carolina Rodrigues, Helena Vieira Serviço de Anestesiologia-CHUC 2018 2

**Agradecimentos/Acknowledgements:** Ao Prof. Doutor Celso Pereira, Imunoalergologista do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pelo apoio prestado.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Data de submissão:** 20 de dezembro, 2017

**Submission date:** 20th of December, 2017

**Data de aceitação:** 20 de janeiro, 2018

**Acceptance date:** 20th of January, 2018

## REFERÊNCIAS

- González-Quevedo T, Largo JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbolek S, et al. management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to c1 inhibitor deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016; 26: 161-7.
- Williams AH, Craig TJ. Perioperative management for patients with hereditary angioedema. Allergy Rhinol. 2015; 6: e50-5.
- Soltanifar D, Afzal S, Harrison S, Sultan P. Caesarean delivery in a parturient with type III hereditary angioedema. Int J Obstet Anesth. 2014; 23: 398-9.
- Chamaroux-Tran TN, Levy F, Zappaterra M, Goetz J, Goichot B, Steib A. Cardiac surgery and C1-inhibitor deficiency J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014; 28: 1570-4.
- Narayanan A, Date RR, Biner S, Bhakta P, Srinivasan S. Anaesthesia management of a patient with hereditary angioedema with prophylactic administration of C1 esterase inhibitor. SQU Med J. 2013; 13: 467-71.
- Senaratne KT, Cottrell AM, Prentice RL. Successful perioperative management of a patient with C1 esterase inhibitor deficiency with novel bradykinin receptor B2 antagonist. Anaesth Intensive Care. 2012; 40: 523-6.
- Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C. Internacional consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 308-20.
- Yazawa T, O'higashi T, Daijo H, Shinomoura T. Anesthesia management for emergency paratotomy in a paediatric patient with suspected hereditary angioedema. J Anesth. 2010; 24: 121-3.
- Spyridonidou A, Iatrou C, Alexoudis A, Vogiatzaki T, Polychronidis A, Simopoulos C. Peri-operative management of a patient with hereditary angioedema undergoing láparoscopic cholecystectomy. Anaesthesia. 2010; 65: 74-7.
- MacBeth LS, Volcheck GW, Sprung J, Weingarten TN. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema. J Clin Anesth. 2016; 34: 385-91.
- Azzam R, Boutros J, Irani C. Hereditary Angioedema: a literature review and national management guidelines. Lebanese Med J. 2015; 63: 97-101.
- Levy JH, Freiburger DJ, Roback J. Hereditary Angioedema: current and emerging treatment options. Anesth Analg. 2010; 110: 1271-80.
- Szema AM, Paz G, Merriam L, Stellaccio F, Jen J. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary

- angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 338-42.
14. Nagler R, Muska E, Laster Z. Induced acute hereditary angioedema: a life-threatening condition. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 1287-9.
  15. Farkas H, Veszeli N, Csuka D, Temesszentandrás G, Tóth F, Köszegi L, et al. Management of pregnancies in a hereditary angioedema patient after treatment with attenuated androgens since childhood. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35: 89-90.
  16. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 276: 271-6.
  17. Sanuki T, Watanabe T, Kurata S, Ayuse T. Perioperative Management of Tooth Extractions for a Patient with Hereditary Angioedema. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 74: 2421.e1-e3.
  18. Bernstein JA. Update on Angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 408-12.
  19. Morcavallo PS, Leonida A, Rossi G, Mingardi M, Martini M, Mongguzzi R, et al. Hereditary Angioedema in Oral Surgery: overview of the clinical picture and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 2307-11.
  20. Shick V, Sanchala V, McGoldrick KE, Tartaglia JJ, Nelson J, Fleisher AJ. Perioperative management of a patient with hereditary angioedema during off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Clin Anesth.* 2010; 22: 282-4.
  21. Yu SKH, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. *J Clin Anesth.* 2016; 35: 488-91.
  22. Rosa A, Miranda M, Franco R, Guarino MG, Barlattani A, Bollero P. Experimental protocol of dental procedures in patients with hereditary angioedema: the role of anxiety and the use of nitrogen oxide. *Oral Implantol.* 2016; 2: 49-53.