

ABORDAGEM ANESTÉSICA DE DOENTE COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO PROPOSTO PARA CIRURGIA ELECTIVA

LUÍS CONCEIÇÃO¹, HÉLDER MARTINHO², MARTA AZENHA³

Palavras-chave:

- Anestesia;
- Angioedema Hereditário;
- Inibidor de C1;

Resumo

O angioedema hereditário é uma entidade rara, com transmissão autossómica dominante, causada por deficiência no inibidor de C1. Esta condiciona uma ativação descontrolada da via clássica do complemento e da cascata das cininas, sendo responsável por episódios de angioedema com possível comprometimento da via aérea.

Os autores descrevem um caso clínico de um doente com 36 anos com angioedema hereditário tipo I proposto para colecistectomia electiva sob anestesia geral, tendo sido tomadas algumas medidas preventivas para evitar o angioedema da via aérea, nomeadamente a administração pré-operatória de 1000 unidades de concentrado de inibidor de C1. Descrevem sucintamente a fisiopatologia, clínica e implicações anestésicas na abordagem de doentes com esta patologia.

ANESTHESIA MANAGEMENT FOR ELECTIVE SURGERY IN A PATIENT WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

LUÍS CONCEIÇÃO¹, HÉLDER MARTINHO², MARTA AZENHA³

Keywords:

- Anesthesia;
- Hereditary angioedema;
- C1 Inhibitor

Summary

The hereditary angioedema is an uncommon disease with dominant autosomal transmission, caused by a C1 inhibitor deficiency. This causes an uncontrolled activation of the classic pathway of the complement and of the cascade of kinins, being implicated in episodes of angioedema with possible involvement of the superior airways.

The authors describe the anesthetic management of a 36 year old patient diagnosed with hereditary angioedema type I submitted to a general anesthesia for an elective cholecystectomy. Some preventive measures like the preoperative administration of 1000 units of C1 inhibitor concentrate were taken to avoid the angioedema of the airways. The authors briefly expose the pathophysiology, clinical manifestations and the anesthetic implications in the management of patients with this pathology.

¹Interno Complementar de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,

²Assistente Hospitalar Graduado de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Assistente Hospitalar de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

O angioedema hereditário (AH) é uma patologia rara (1/50.000 – 1/150.000) de transmissão autossómica dominante causada por uma mutação no gene que codifica a produção do inibidor da fração C1 do complemento) levando a deficiência quantitativa (AH tipo I) ou qualitativa (AH

tipo II) do inibidor de C1.^{1,2} Esta patologia manifesta-se habitualmente durante a segunda década de vida, por episódios de angioedema não pruriginoso, rapidamente progressivo e bem demarcado das estruturas da face e pescoço, extremidades, genitais e parede intestinal (podem simular um ventre agudo). As crises podem surgir espontaneamente (a maioria) ou ser precipitadas por traumatismos físicos e psicológicos, infecções, consumo de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina (IECAs) ou Antagonistas dos Receptores II da Angiotensina (ARA II). Habitualmente perduram por 2 a 5 dias antes da sua resolução espontânea.^{1,3,4,5,6} O edema das estruturas da via aérea constitui, sem dúvida, a sua apresentação mais grave, com mortalidade em 30 – 40% dos casos.^{1,3,4,5,7} Por isto, pela necessidade frequente de manipulação da via aérea, estes doentes apresentam um

risco anestésico consideravelmente acrescido, pelo que o Anestesiologista ao confrontar-se com um caso destes deverá ter uma ideia da conduta a implementar de modo a evitar que a condição evolua para uma situação dramática e de difícil resolução. Os relatos sobre abordagem anestésica de doentes com AH não abundam. Este caso, apesar de ter decorrido sem intercorrências, pretende servir para alertar para os perigos e cuidados a implementar.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 36 anos, ASA II, proposto para colecistectomia por via laparoscópica. Tinha antecedentes de litíase vesicular e crises esporádicas de dor abdominal associada a angioedema da face (aproximadamente um episódio por ano, desde os 20 anos de idade). Aos 26 anos foi submetido a orquidectomia esquerda por seminoma, não se tendo registado qualquer intercorrência durante o internamento. Há 5 anos, a sua irmã teve um episódio de edema súbito da via aérea, tendo necessitado de receber suporte ventilatório no Serviço de Medicina Intensiva. Na sequência da investigação etiológica deste episódio, foi estabelecido o diagnóstico de AH Tipo I. O estudo do complemento do doente revelou baixo nível de C4 (0,02 g/L, N: 0,16-0,38 g/L), baixo nível de inibidor de C1 (< 0,045 g/L, N: 0,319-0,385 g/L) e actividade funcional do inibidor de C1 normal (45,65%, N: >41%). O doente tem outros familiares afectados por esta patologia, nomeadamente a sua mãe, a tia materna e respetiva filha.

Ao exame objectivo, o doente não apresentava sinais sugestivos de via aérea difícil. Pesava 70 Kg, media 1,70 m e o restante exame físico era normal. Estava medicado com danazol 50 mg diários e 2 semanas antes do internamento aumentou-se a dose diária para 100 mg e assegurou-se a sua manutenção para os 3 primeiros dias de pós-operatório.

No dia da cirurgia a medicação pré-anestésica foi diazepam 5 mg oral e antes do transporte para o bloco operatório, administrou-se ao doente 1000 U de concentrado de inibidor de C1 por via endovenosa. Foi submetido a anestesia geral endovenosa com propofol e remifentanil em perfusão, curarizado com atracúrio e entubado sob laringoscopia clássica com tubo orotraqueal de calibre 8,5 mm cujo cuff foi insuflado a uma pressão de 20 cm H₂O. A profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios foi assegurada com ondansetron 4 mg ev e a analgesia com paracetamol 1g ev e tramadol 150 mg ev. Para além da monitorização standard, vigiou-se a profundidade anestésica recorrendo ao Bispectral Index System (*Active Medical Systems*) e a função neuro muscular ao *Train-of-four* (TOF Watch). No final da cirurgia, a reversão do bloqueio neuromuscular foi alcançada com neostigmina 30 µg.kg⁻¹ e atropina 15 µg.kg⁻¹. O despertar foi rápido e após a extubação, com o doente completamente desperto e colaborante, este não apresentava qualquer sinal de dificuldade respiratória nem disфонia. A cirurgia teve uma duração de 50 minutos e durante os atos anestésico e cirúrgico não houve qualquer intercorrência a registar. Após a cirurgia, o

doente permaneceu em vigilância na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos (UCPA) por 4 horas, foi depois transferido para a Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios (UCCI), tendo tido alta para o domicílio ao fim de 48 horas.

Discussão

Para se entender a doença e os meios de atuação a promover há que haver uma clara compreensão da sua fisiopatologia e isto começa pela noção da função biológica do inibidor de C1, a primeira fração a ser ativada na via clássica do complemento (Figura 1). Este consiste num sistema funcional de 20 proteínas plasmáticas que interagem entre si formando uma cascata enzimática, permitindo a amplificação da resposta humoral que culmina na formação do complexo de ataque à membrana e eliminação do agente agressor. Esta cascata é controlada apertadamente por inibidores para que uma reacção excessiva não lese o próprio hospedeiro.

O inibidor de C1 (C1-INH) é uma importante proteína reguladora daquela cascata, uma vez que controla a activação do Complexo de C1 da Via Clássica do Complemento. Em doentes com déficit deste inibidor há uma activação descontrolada que cursa com consumo exagerado de C4 e C2.^{1,5}

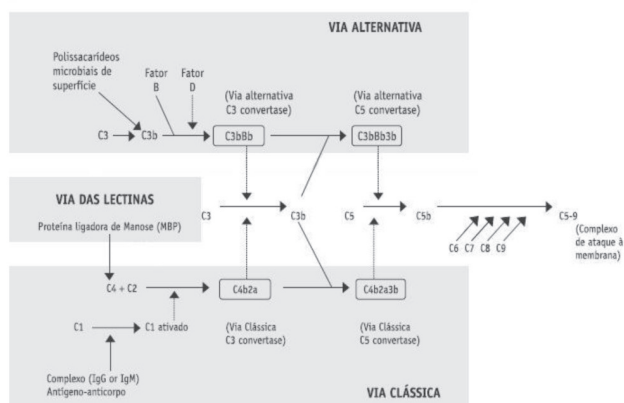


Figura 1 – Sistema complemento (adaptado de Robbins & Cotran. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*, Elsevier 2005)⁸

Mas o Inibidor de C1 tem também papel regulador do sistema calcitrina-cinina, que é fundamental para o desenvolvimento das crises. Embora inicialmente se pensasse que as crises de AH se deviam à produção de fragmentos de C2 cinina libertados aquando da formação de C4b2a do Complemento, estudos mais recentes comprovaram que eles se devem ao efeito da bradicinina produzida pela activação descontrolada da cascata das cininas perante o deficit de Inibidor de C1. Na realidade, a produção desequilibrada da bradicinina é o mecanismo que está na génese das crises de AH pelos seus efeitos vasodilatadores e aumento marcado da permeabilidade vascular, causando edema e inflamação (Figura 2).^{1,9,10}

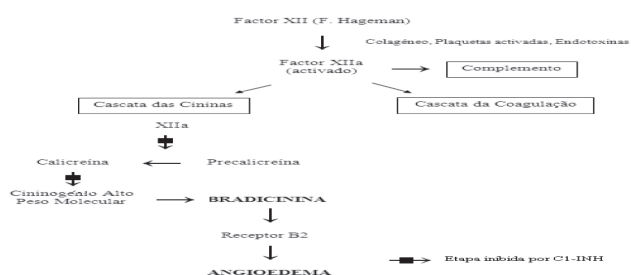


Figura 2 – Fisiopatologia do AH (adaptado de Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol 2010)¹¹

O AH é classificado em 3 tipos. O tipo I é o mais comum (80 – 85% dos casos) e caracteriza-se por marcada supressão dos níveis de Inibidor de C1. O tipo II corresponde a 15-20% dos casos e caracteriza-se por níveis normais de Inibidor de C1, mas a sua função está diminuída.¹² Ambos os tipos são causados por mutações em 11q11-q23, o gene que codifica a produção de Inibidor de C1, estando descritas mais de 200 mutações diferentes, e a sua transmissão é hereditária autossómica dominante.^{1,4} Recentemente foi descrita uma terceira apresentação, mais frequente em mulheres. Esta não está relacionada com deficiência de Inibidor de C1, mas sim com uma mutação no gene F12, que codifica o Factor de Hageman (XII), que provavelmente resulta numa produção exagerada de bradicinina.^{1,2,4,6} Tem uma transmissão ligada ao cromossoma X e a sua prevalência ainda é desconhecida. Aproximadamente 20-25% dos doentes não apresentam história familiar prévia, pelo que a doença é devida a mutação *de novo*.^{1,13}

O diagnóstico de AH baseia-se nos dados obtidos pela história clínica e em exames laboratoriais (doseamento de C4 e teste quantitativo e de avaliação funcional do inibidor de C1). No caso exposto o doente manifestava episódios sugestivos da enfermidade – crises recorrentes de dores abdominais associadas a angioedema facial. Além disto havia antecedentes familiares concretos. Os exames laboratoriais revelaram baixos níveis de C4, alteração presente em 99% dos doentes com esta patologia provocada pelo consumo daquela fracção do complemento por falha na inibição da cascata. Constatou-se também uma queda dos valores do inibidor de C1, tendo o teste qualitativo comprovado que a sua função era normal. Tudo isto permite-nos afirmar que o nosso doente sofria da AH do tipo I.

No tratamento do AH podem considerar-se 3 níveis de actuação: a profilaxia a longo prazo, profilaxia de curto prazo para procedimentos de alto risco e o tratamento de episódios agudos.

A profilaxia a longo prazo está indicada para doentes que sofrem crises frequentes e graves e quando há ansiedade significativa com perda de qualidade de vida.^{1,7} Consiste na medicação com androgénios atenuados (danazol ou es-

tanazolol), que atuam aumentando a síntese hepática de C2, C4 e de inibidor de C1. Dado os seus efeitos adversos (hirsutismo, teratogenia, surgimento de adenomas hepáticos), a administração destes fármacos é desaconselhada em crianças e mulheres em idade fértil e deve ser titulada à menor dose possível para prevenir crises.^{1,4,9}

A profilaxia de curto prazo é necessária quando vão ocorrer procedimentos que irão implicar risco de desenvolvimento de uma crise (estomatológicos, endoscopia, cirurgia otorrinolaringológica, entre outros).³ Caso os doentes já façam profilaxia com androgénios atenuados, a dose diária deve ser aumentada para o dobro com pelo menos 5 dias de antecedência até 3 dias após o procedimento. Mas para além disto é fundamental recorrer à infusão de concentrado de inibidor de C1 (15-20 Unidades.Kg⁻¹ de peso corporal) que deve ser administrado cerca de 1 a 2 horas antes do início do procedimento. A utilização do concentrado de inibidor de C1 é segura e na maioria dos casos obtém-se um excelente resultado. O seu início de acção estabelece-se em aproximadamente 15 minutos e o efeito protetor perdura por 2 dias.^{4,9} No entanto, trata-se de uma terapia dispendiosa e disponível em poucos centros.⁹

Quanto ao tratamento dos episódios agudos, nas crises graves com atingimento da via aérea, face, pescoço ou manifestações intestinais, o tratamento de escolha é a injeção subcutânea de 30 mg de icatibant (que é um antagonista dos receptores B2 da bradicinina) ou a infusão endovenosa de concentrado de inibidor de C1.¹⁴ Se o episódio agudo ocorrer num centro em que esta terapêutica não está disponível pode optar-se pela administração de plasma humano (10 ml Kg⁻¹ peso corporal) que contém inibidor de C1. Contudo, o plasma humano pode exacerbar o quadro clínico uma vez que também contém cininas e C2 e C4, substrato para a activação da cascata das cininas e do sistema complemento.^{1,2}

A adrenalina e os corticosteroides não são eficazes, uma vez que o mediador em causa não é a histamina, mas sim a bradicinina.¹ Quando a obstrução respiratória é grave e não responde à terapêutica médica, há que proceder à intubação traqueal. O edema das vias aéreas pode agravar-se durante as tentativas de entubação, pelo que pode haver necessidade de recorrer à cricotirotomia ou à traqueostomia.⁷

Os doentes com AH apresentam risco anestésico acrescido pelo risco de desenvolvimento de edema da via aérea, pelo que a sua prevenção é essencial. Pensa-se que o trauma e o stress provoquem uma queda dos níveis de inibidor de C1 abaixo de um nível crítico, provocando ativação da cascata das cininas. Assim sendo, neste caso clínico em particular, foram tomados os cuidados apropriados e as medidas preventivas imperativas que, acreditamos, contribuíram para que houvesse um bom desfecho:

O doente estava medicado com danazol 50 mg diários. Esta dose foi aumentada para o dobro, 2 semanas antes, e continuada até 3 dias após o procedimento.

Foi assegurada a disponibilidade de concentrado de inibidor de C1 na farmácia do hospital, o qual foi administra-

do aproximadamente 1 hora antes da indução anestésica.

É necessário ter em mente que a profilaxia medicamentosa é geralmente protectora, mas pode não o ser em todas as situações, nomeadamente quando a manipulação das estruturas da via aérea é intensa, como em procedimentos otorrinolaringológicos.¹⁵

A medicação pré-anestésica torna-se importante nestes doentes para diminuir o stress, possível causa de crise.

Sempre que possível, o anestesiológista deverá preferir técnicas de Anestesia Locoregional, em detrimento da Anestesia Geral, para evitar a manipulação da via aérea, que é um importante desencadeador de crise. No caso referido havia necessidade de realizar Anestesia Geral com intubação orotraqueal, tendo esta sido efectuada delicadamente, de forma a minimizar o traumatismo das estruturas da via aérea.

Não há limitações na escolha dos fármacos anestésicos, nomeadamente em relação aos relaxantes musculares, incluindo succinilcolina. Está desaconselhada a utilização de IECAs uma vez que a Enzima de Conversão da Angiotensina é um catabolizante da bradicinina. A utilização de AINEs deve ser evitada pois estes inibem a síntese de prostaglandinas, causando desgranulação cutânea dos mastócitos, podendo desencadear crise de Angioedema,^{4,6} razão pela qual não os empregámos apesar da sua utilidade na cirurgia laparoscópica.

Deve estar disponível material para acesso invasivo da via aérea (cricotirotomia, traqueostomia).¹⁶ No nosso caso, não dispúnhamos do mesmo dentro da sala operatória, mas ele está incluído num dos carros de via aérea difícil do bloco operatório que estaria acessível em breves segundos.

Previamente foi assegurada vaga na UCPA e na UCCI para uma vigilância adequada no período pós-operatório.

A cirurgia em regime de ambulatório não é recomendada nos doentes com esta patologia.

Seria totalmente imprudente proceder ao acto cirúrgico num centro em que não se encontrassem disponíveis os meios de profilaxia e tratamento aqui expostos.

Concluindo: o angioedema hereditário é uma doença rara e potencialmente fatal. O Anestesiológista deve ter uma noção da sua fisiopatologia de modo a alicerçar os diferentes níveis de actuação. Havendo uma adequada planificação dos actos anestésicos e cirúrgicos será de esperar um resultado excelente.

Bibliografia:

1 Kaplan AP. *Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126 (5): 918-925.

2 Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. *Hereditary angioedema: a broad review for clinicians*. Arch Intern Med 2001; 161:2417-2429.

3 Zuraw BL, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher J, Haase G, Kaufman S, Hack CE. *Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients*

with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol October 2010; 821-827.

4 Nagy N, Grattan CE, McGrath JA. *New insights into hereditary angio-oedema: Molecular diagnosis and therapy*. Australasian Journal of Dermatology 2010; 51:157-162.

5 Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. *Is there a need for clinical guidelines in The United States of America for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients?* Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104:211-214.

6 Zuraw BL, Christiansen S. *Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema*. Allergy Asthma 2009; 487-492.

7 Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. *Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema*. Mayo Clin Proc 2000; 75:349-54.

8 Robbins & Cotran. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*, 7 ed. Rio de Janeiro, Elsevier 2005.

9 Yazawa T, O'higashi T, Daijo H, Shinomura T. *Anesthesia management for emergency laparotomy in a pediatric patient with suspected hereditary angioedema*. J Anesth 2010; 24:121-123.

10 Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. *Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease*. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:195-209.

11 Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol 2010; 126 (5): 918-925.

12 Stoelting RK, Dierdorf SF. *Anesthesia and co-existing disease*, 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002.

13 Agostoni A, Cicardi M. *Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients*. Medicine 1992; 71: 206-15.

14 Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. *Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management*. Ann Intern Med 1976; 84:586-593.

15 Mave KK, Weiler JM. *Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate*. Ann Allergy 1994; 73:435-8.

16 Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B. *Hereditary angioedema: a current state-of-art review, VII Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100:530-40.