



Angioedema hereditário com deficiência do Inibidor de C1 – Armadilhas no diagnóstico, tratamento e compreensão

Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: traps in the diagnosis, treatment, and understanding

Camilla Resende da Matta Amaral Brum¹, Sérgio Duarte Dortas-Junior¹, Leticiane Munhoz Socreppa¹, Maria Luiza Oliva Alonso¹, Alfeu Tavares França¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

Angioedema hereditário (AEH) é uma condição rara, subdiagnosticada e de elevada morbimortalidade, devido ao caráter de suas manifestações clínicas. O AEH se diferencia do angioedema histaminérgico por não responder aos anti-histamínicos, corticosteroides ou epinefrina. Por esse motivo, é extremamente importante o diagnóstico dessa situação, a fim de instituir a terapia adequada. Tal afecção deve ser suspeitada a partir da história clínica de episódios imprevisíveis e recorrentes de edema que quando se manifesta sob a forma de edema laríngeo, pode levar a óbito por asfixia, se não for adequadamente tratado. Relatamos o caso de uma paciente de 18 anos que, apesar de previamente diagnosticada com AEH tipo 1, ao procurar um serviço de emergência devido a crise de angioedema, não dispunha de medicação específica nem apresentou plano de ação com as opções possíveis para crises. Este caso reforça a necessidade de maior divulgação da doença, além da conscientização de pacientes e familiares sobre a doença e eventuais crises, assim como o acesso às medicações.

Descritores: Emergência, angioedema, angioedemas hereditário, angioedema hereditário tipos I e II, insuficiência respiratória.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, underdiagnosed condition with high morbidity and mortality due to the characteristics of its clinical presentation. HAE differs from histaminergic angioedema by not responding to antihistamines, corticosteroids, or epinephrine. Therefore, early diagnosis is crucial to initiate adequate therapy. HAE is suspected in patients with a clinical history of unpredictable and recurrent episodes of edema. When laryngeal edema occurs, it can lead to death from asphyxiation if not treated properly. We report the case of an 18-year-old patient previously diagnosed with HAE type 1 who sought emergency care during an angioedema attack. However, the patient was not taking any specific medication and did not have an action plan to manage attacks. This case highlights the importance of increasing awareness about the disease, educating patients and their families about the disease and potential attacks, and ensuring access to medications.

Keywords: Emergency care, angioedema, hereditary angioedema, hereditary angioedema types I and II, respiratory failure.

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) com deficiência do C1-INH é uma doença genética de origem autosômica dominante, que acomete cerca de 1:67,000¹. Ocorre um excesso de ativação do sistema de contato (calicreína-cinina), da coagulação e fibrinólise, com

consequente aumento da bradicinina (BRA), sendo esta seu principal mediador^{1,2}.

As manifestações clínicas podem ter início na primeira ou segunda década de vida, se caracterizam por angioedema recorrente e transitório (duração de

1. Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 12/09/2023, aceito em: 12/11/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):410-4.

2 a 5 dias), não associado a urticas, que acomete mucosa ou submucosa de qualquer parte do corpo, principalmente extremidades, face, genitália, trato digestório e respiratório^{1,3}. Os episódios, tipicamente não respondem à terapia com anti-histamínicos, corticosteroides e epinefrina⁴. Os principais motivos de procura a grandes emergências incluem o angioedema de alças intestinais, que se apresenta com dor abdominal de forte intensidade, e tem sido associado a laparotomias exploratórias desnecessárias, devido à dificuldade em se estabelecer diagnóstico diferencial com outras causas de abdome agudo cirúrgico⁵. E o edema laríngeo, que é o evento mais temido devido a sua possível progressão para asfixia e morte, se não for prontamente revertido^{6,7}.

As crises de edema laríngeo requerem particular atenção, a fim de garantir acesso rápido a unidades de emergência para seu tratamento precoce. O angioedema laríngeo não deve ser confundido com outras causas de angioedema comumente encontradas em emergências, mediados por histamina^{4,7}. Os sinais de alarme que indicam a necessidade de intervenção imediata incluem sensação de aperto no peito, desconforto na orofaringe e/ou dificuldade de deglutição⁶.

Apesar dos avanços na compreensão da doença nos últimos anos, ainda tem sido descrito atraso diagnóstico significativo, confirmando que ainda é uma afecção desconhecida por muitos profissionais de saúde^{8,9}. A ausência do conhecimento da doença tem sido associada à realização de procedimentos invasivos desnecessários, além de terapêuticas inadequadas, piorando a qualidade de vida do paciente e a morbidade relacionada à doença⁹.

Relato de caso

Paciente feminina, negra, 18 anos, solteira, com angioedema recorrente que acometia membros e genitália desde os 2 anos, posteriormente evoluindo com dor abdominal recorrente. Os episódios cediam espontaneamente em três a cinco dias. Menarca aos 11 anos, quando evoluiu com aumento da frequência das crises, associadas ao estresse emocional. Apresentava história familiar de AEH, pai e irmão com história de angioedema recorrente, tendo este último falecido por edema laríngeo aos 23 anos. Aos 13 anos, durante investigação laboratorial verificou-se níveis reduzidos de C4 e do C1-INH, sendo diagnosticada com AEH com deficiência quantitativa do C1-INH.

Foi iniciada profilaxia de longo prazo com antibriolíticos sem controle satisfatório dos sintomas, o qual foi substituído por andrógenos atenuados, apesar da faixa etária. Como medicamento específico para crises foi prescrito o concentrado do inibidor de C1-INH, ao qual a paciente não obteve acesso. A paciente também foi orientada a evitar possíveis fatores desencadeantes, como uso de estrógenos (contraceptivos orais), trauma, e, na medida do possível, estresse emocional. Foi fornecido plano de ação para crises de AEH e orientações de procurar emergência médica no caso de crises.

Aos 18 anos, em uso irregular da profilaxia de longo prazo, e devido a estresse emocional importante, a paciente apresentou episódio súbito de desconforto na orofaringe e dispneia, sendo levada à emergência por familiares. Com a suspeita clínica de angioedema laríngeo, sem ter sido informada do plano de ação para crises, a equipe que a atendeu administrou anti-histamínicos e corticosteroide intravenoso, e orientou a aguardar para observação. Apesar da recomendação, a paciente evadiu-se do serviço de emergência. Posteriormente, evoluiu com quadro de insuficiência respiratória aguda, seguida de crise convulsiva, sendo levada novamente para a emergência. Foi submetida à intubação orotraqueal (IOT) na tentativa de garantir suporte ventilatório. Nesse momento, a equipe local entrou em contato com os médicos especialistas, sendo informada do diagnóstico de AEH. O hospital não dispunha dos medicamentos específicos nem do plasma fresco congelado. Apesar de todas as tentativas da equipe local, a paciente evoluiu para óbito.

Discussão

O AEH é uma condição complexa, que afeta bastante a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Esta enfermidade deve sempre ser considerada em pacientes com história de edema recorrente sem urticas, em especial se há história familiar de crises semelhantes. O AEH pode se apresentar com episódios súbitos de angioedema em qualquer região do corpo^{1,2}. Estima-se que aproximadamente metade dos pacientes irão apresentar, pelo menos, um episódio de edema laríngeo na vida⁶. Como no caso apresentado, o comprometimento das vias respiratórias é a principal emergência médica com potencial evolução para óbito, necessitando de intervenção precoce^{4,7}. Nesse cenário, diante do acometimento de vias respiratórias superiores, úvula, ou língua, o primeiro passo

no atendimento é estabelecer perviedade das vias respiratórias. Pacientes com risco iminente de asfixia devem ser prontamente submetidos à IOT^{1,4,7}.

Em caso de suspeita de crises de AEH, principalmente com comprometimento de face e abdome, os pacientes devem ser sempre encorajados a procurar imediatamente o serviço de emergência⁷. Cabe ressaltar que durante as admissões hospitalares não é incomum a confusão diagnóstica com outras condições que também cursam com angioedema, como o decorrente de reações anafiláticas, mediadas por histamina. Diferente do angioedema histaminérgico, o AEH não responde a anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina^{4,7}. Esta ausência de resposta ao tratamento convencional, bem como o conhecimento das opções terapêuticas disponíveis para o AEH e seu acesso, necessitam de maior divulgação, principalmente entre profissionais emergencistas^{4,9,10}. Uma vez diagnosticado o AEH, um plano de ação por escrito deve ser fornecido ao paciente, o qual visa reduzir significativamente a interferência da doença nas atividades cotidianas de pacientes e seus familiares, além de facilitar a abordagem das crises¹¹. Apesar das orientações, a paciente não seguia as recomendações de uso regular das medicações, nem portava o plano de ação consigo no dia da crise. Diferente do ocorrido no caso relatado, este plano de ação deve ser compartilhado com o emergencista¹¹. Assim, a paciente recebeu medicações que não eram indicadas no manejo de uma crise de AEH.

O plano de ação de crises, estabelecido pelos profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento de pacientes com AEH, visa auxiliar os emergencistas nas decisões sobre o tratamento^{2,11}. A maioria das crises tem caráter espontâneo, entretanto alguns gatilhos são descritos, portanto, para prevenção das mesmas os pacientes são orientados sobre condições individuais que merecem atenção especial no manejo da doença, como procedimentos cirúrgicos e odontológicos, gestação, bem como evitar uso de medicamentos anti-hipertensivos (inibidores da ECA), determinados hipoglicemiantes orais (gliptinas), e medicamentos contendo estrogênio, através de um processo chamado “tomada de decisão compartilhada”^{1,12}. A avaliação da frequência e gravidade de crises visa indicar a necessidade de profilaxias de longo prazo para prevenção de sua recorrência, sendo necessário monitoramento contínuo desses pacientes^{1,2,12}.

O AEH compromete muito a qualidade de vida dos pacientes, sendo assim, essas medidas visam reduzir a significativa morbi-mortalidade associada ao

AEH, visto que a estratégia envolvendo o tratamento cuidadoso das crises e a sua prevenção é essencial para o adequado manejo dos pacientes¹¹.

Um estudo recente identificou que planos de ação digitais ajudam a reduzir o tempo de atendimento nas emergências e permitem a administração terapêutica apropriada. Além disso, ter um médico especialista disponível para estabelecer contato com o paciente e o emergencista durante os episódios de crises permite melhor adesão ao tratamento, e auxilia no manejo dessa condição que ainda é desconhecida por muitos profissionais de saúde^{12,13}. No caso relatado, apesar do acesso ao especialista e ao plano de ação, devido à não apresentação do mesmo pela paciente e familiares, não houve adequada comunicação no atendimento inicial, postergando a informação do diagnóstico e a tomada de medidas fundamentais para a reversão do quadro.

Além de todos os aspectos supracitados, a imprevisibilidade das crises tem sido associada a importante prejuízo psicossomático nos pacientes com AEH¹⁴. Apesar de todos os esforços da família em tentar evitar condições que causassem estresse ou desconforto emocional à paciente, a mesma relatava estresse emocional importante, que sabidamente é um fator desencadeante para as crises de AEH. A convivência com uma doença rara, e ainda desconhecida por muitos, associada à dificuldade de acesso aos medicamentos de crise têm sido os maiores desafios enfrentados pelos pacientes^{9,11}.

Diversos estudos têm avaliado o impacto dos distúrbios emocionais na população com AEH^{14,15}. Um deles, realizado em diferentes países, destacou que ansiedade e depressão foram descritas em 38% e 17,4% dos pacientes, respectivamente¹⁵.

Savarese e cols. também associaram as desordens emocionais e a falta de conhecimento da condição à baixa adesão ao tratamento¹⁶. De acordo com Graffigna e cols., quando um indivíduo recebe um diagnóstico importante pode não ser tão ativo no engajamento terapêutico devido à instabilidade emocional inerente ao processo¹⁷.

Os processos psicológicos associados ao AEH são extremamente relevantes, uma vez que podem agir como gatilhos de crises e interferir no enfrentamento da doença ao impactar na qualidade de vida dos pacientes. Depressão e ansiedade não apenas têm sido descritas como comorbidades frequentes em decorrência da doença, como também são listadas como importantes fatores desencadeantes

das crises¹⁷. Estudos crescentes têm relacionado a depressão ao angioedema através de fatores neurobiológicos comuns¹⁸.

O estresse, descrito como o principal gatilho, parece também modificar a atividade da doença¹⁹. Segundo Felger e cols., exposições crônicas a citocinas inflamatórias podem levar a alterações persistentes de neurotransmissores e consequentes desordens psiquiátricas, como a depressão²⁰. Além disso, o estresse psíquico altera a atividade funcional da cascata do complemento, intensificando o processo inflamatório. A produção aumentada de bradicinina em situações de estresse pode explicar a correlação entre disfunções do sistema nervoso autônomo (SNA) e ativação do sistema contato/complemento²¹. Metabólitos da bradicina, como des-arg-9-bradicinina e IL1-beta, responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular, também têm sido associados à depressão em modelos experimentais¹⁸. Dessa forma, estudar a interface entre desordens imunopatológicas como angioedema e esses distúrbios emocionais é fundamental¹⁸.

Outra desordem atualmente estudada é a alexitimia, ou percepção aumentada do estresse, que ocorre com maior frequência em crianças e adultos jovens com AEH. O alexitímico tem dificuldade para lidar com o estresse e de reconhecer e regular emoções. Um estudo revelou que a alexitimia afeta 84% das crianças com AEH-C1-INH, podendo também estar associada à gravidade da doença²². Entretanto, esses dados não foram confirmados em adultos, de acordo com Savarese e cols.¹⁶.

A constatação desses achados demonstra a importância do acompanhamento do bem-estar psicológico no curso do AEH. A interferência da doença deve ser avaliada individualmente, sendo fundamental realizar avaliações periódicas da frequência e gravidade dos sintomas, bem como da eficácia do tratamento de profilaxia, quando indicado. A aplicação de questionários de qualidade de vida como o *Hereditary Angioedema Quality of Life questionnaire* (HAE-QoL) é feita de rotina, a fim de identificar precocemente o controle da doença, bem como os impactos da mesma no cotidiano dos pacientes, e possíveis distúrbios psíquicos associados^{11,23}.

Além disso, com este objetivo, centros de referência em diversos países criaram grupos de apoio aos pacientes com AEH, sem fins lucrativos, cujo objetivo é fornecer suporte e representar os interesses dos mesmos, a fim de reduzir a morbidade e potencial de fatalidades, caso não adequadamente tratados.

No Brasil, a Associação Brasileira de Angioedema Hereditário (Abranghe) representa este grupo que tem atuação na educação sobre reconhecimento da doença e gatilhos para crises, rastreio de familiares, além do incentivo a políticas públicas, sendo o acesso aos medicamentos de alto custo ainda um desafio constantemente enfrentado¹¹.

Para o manejo adequado de uma crise de AEH é fundamental o acesso e disponibilidade de medicações como o concentrado do inibidor de C1, ou o antagonista do receptor B2 da bradicinina^{2,4,7,11}. Entretanto, quando não disponíveis, está indicada a reposição com plasma fresco congelado (2-4 unidades)^{2,4,7,11}. No caso relatado, a equipe da emergência, após contato com o médico assistente, foi informada das opções terapêuticas adequadas para manejo da crise, porém a unidade não dispunha das mesmas, sendo indicada a IOT. Na ausência de medicamentos de crise, medidas invasivas de suporte ventilatório devem ser prontamente indicadas, a fim de impedir a rápida progressão para asfixia^{4,7,11}. O procedimento deve ser feito preferencialmente por um profissional médico qualificado, uma vez que qualquer manipulação mecânica das vias aéreas nesses pacientes pode provocar piora do edema, sendo geralmente uma via aérea de difícil acesso^{7,24}. Em alguns casos ainda, indicações de traqueostomia ou cricotireoidostomia podem ser tentadas a fim de garantir agilidade no suporte ventilatório, visando a estabilização do paciente^{7,24}.

De acordo com diretrizes atuais, recomenda-se que pacientes devam portar ao menos duas doses do medicamento em seu domicílio para eventuais crises^{2,11,25}. Em nosso país, todos os medicamentos aprovados para crises permitem autoadministração domiciliar, sendo fundamental para o tratamento precoce das mesmas e prevenção de eventos fatais, evitando expor os pacientes a unidades de saúde ainda precárias em nosso país. Entretanto, devido ao alto custo, grande parte dos pacientes no Brasil não possuem acesso a tais medicações, e continuam utilizando tratamentos inadequados, tanto para profilaxias quanto para as crises¹¹. Nesse cenário, é importante a elaboração de políticas públicas para melhorar o acesso a medicações específicas por meio da inclusão das mesmas no protocolo clínico das diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Na ausência das mesmas, é necessário que o emergencista conheça a opção de tratar as crises com plasma fresco congelado, além de estar bem treinado no manejo de vias aéreas. Entretanto, em

algumas regiões do Brasil, o acesso à transfusão de plasma não é possível, assim como no caso relatado. Deste modo, enfatizamos a necessidade de disponibilização de uma terapêutica específica, eficaz e passível de autoadministração¹¹. Quanto ao paciente, este deve ser educado sobre os possíveis desencadeantes, o uso regular da medicação profilática, quando indicada; além de quando procurar o serviço de emergência para o tratamento das crises e da importância de fornecer ao emergencista o plano de ação com orientações terapêuticas e contato do especialista^{2,4,11,15}.

O AEH é uma condição rara e associada a grande morbidade e que pode levar ao óbito. Embora haja maior divulgação e conhecimento por parte dos especialistas, a falta de conhecimento pelos médicos pediatras, clínicos, generalistas e emergencistas, e o subdiagnóstico ainda são obstáculos a serem enfrentados^{9,10}. O AEH é uma doença que tem tratamento, portanto, esperamos, nos próximos anos, um crescimento do conhecimento de todos sobre a mesma, tanto de profissionais de saúde, quanto de pacientes e familiares, e conseqüentemente, que desfechos positivos sejam alcançados.

Referências

- Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):151-69.
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):1961-90.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May;69(5):602-16.
- Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, et al. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? *Einstein (São Paulo).* 2021;19:eRW5498.
- Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, Gonçalves RF, Ferriani MPL, Moreno AS, et al. Unnecessary abdominal surgeries in attacks of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):60-5.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):267-74.
- Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo Jr. CA, et al. American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Society for Academic Emergency Medicine (SAEM). A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014;21:469-84.
- Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2020;59(3):341-4.
- Ucar R, Arslan S, Baran M, Caliskaner AZ. Difficulties encountered in the emergency department by patients with hereditary angioedema experiencing acute attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:72-5.
- Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA Jr, Zuraw BL, Riedl MA, et al. Emergency Department Management of Hereditary Angioedema Attacks: Patient Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):128-134.e4.
- Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):170-96.
- Settipane RA, Bukstein DA, Ried MA. Hereditary Angioedema and Shared Decision Making. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41 (Suppl1):S55-S60.
- Paige D, Maina N, Anderson JT. Hereditary angioedema: Comprehensive management plans and patient support. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S38-S42.
- Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):329-36.
- Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):94.
- Savarese L, Bova M, Maiello A, Petraroli A, Mormile I, Cancian M, et al. Psychological processes in the experience of hereditary angioedema in adult patients: an observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):23.
- Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, Lozza E. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol.* 2015 Mar 27;6:274.
- Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:371-5.
- Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrási G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):44.
- Felger JC, Lotrich F. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience.* 2013; 246:199-229.
- Mormile I, Palestra F, Petraroli A, Loffredo S, Rossi FW, Spadaro G, et al. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Bradykinin-Mediated Angioedema: Old and New Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12184.
- Savarese L, Bova M, De Falco R, Guarino MD, De Luca Picione R, Petraroli A, et al. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):115.
- Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):40.
- Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021 Jan;60(1):35-43.
- 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(2):145-50.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Camilla Resende da Matta Amaral Brum
E-mail: camilladamatta@gmail.com