

# ANGIOEDEMA CAUSADO POR MEDICAMENTOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

## ANGIOEDEMA CAUSED BY DRUGS THAT INHIBIT ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME

ANA LETÍCIA ROSSETTI BENTO<sup>1</sup>, ANDRESSA ASSIS MACHADO<sup>1</sup>, BRUNA LOSS DE SOUZA<sup>1</sup>, CAMILLA FAZOLIN AMORIM<sup>1</sup>, LÍRIA PIMENTA DIAS<sup>1</sup>, ANDRÉ NUNES DE CARVALHO E CASTRO<sup>1</sup>, PAULO FERNANDES CORRÊA<sup>1</sup>, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), médico coordenador do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, médico coordenador da UTI do Hospital Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

\* Rua São Miguel, 97, Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31710-350. [drbernardocsg@gmail.com](mailto:drbernardocsg@gmail.com)

Recebido em 07/02/2021. Aceito para publicação em 05/03/2021

### RESUMO

O angioedema geralmente afeta a pele e os tecidos da mucosa da face, lábios, boca e garganta, laringe, extremidades e genitália, muitas vezes em um padrão assimétrico, também pode afetar a parede intestinal e se apresentar como dor abdominal em cólica. Os dois tipos de angioedema podem ser angioedema mediado por mastócitos e angioedema mediado por bradicinina. O angioedema pode ser fatal se causar obstrução das vias aéreas ou quando representar um componente de anafilaxia, a avaliação imediata e a proteção contínua das vias aéreas são essenciais em qualquer paciente com angioedema próximo ou afetando a laringe, boca, palato mole ou língua. O tratamento do angioedema depende da acuidade, gravidade e do mecanismo considerado responsável, o angioedema mediado por mastócitos responde à epinefrina, glicocorticóides e anti-histamínicos. Em contraste, o angioedema mediado pela bradicinina responde ao inibidor de C1 concentrado, plasma fresco congelado (FFP) e outros agentes que interferem na produção ou ação da bradicinina. Os inibidores da ECA são medicamentos que podem gerar angioedema, mesmo sendo um evento raro, é um efeito adverso grave e que merece atenção dos profissionais de saúde no momento da prescrição.

**PALAVRAS-CHAVE:** Angioedema; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Efeitos Adversos.

### ABSTRACT

Angioedema usually affects the skin and mucous tissues of the face, lips, mouth and throat, larynx, extremities and genitalia, often in an asymmetrical pattern, it can also affect the intestinal wall and present as colic abdominal pain. The two types of angioedema can be mast cell-mediated angioedema and bradykinin-mediated angioedema. Angioedema can be fatal if it causes airway obstruction or when it represents an anaphylaxis component, immediate assessment and continuous airway protection are essential in any patient with near angioedema or affecting the larynx,

mouth, soft palate or tongue. The treatment of angioedema depends on acuity, severity and the mechanism considered responsible, angioedema mediated by mast cells responds to epinephrine, glucocorticoids and antihistamines. In contrast, bradykinin-mediated angioedema responds to concentrated C1 inhibitor, fresh frozen plasma (FFP) and other agents that interfere with the production or action of bradykinin. ACE inhibitors are drugs that can generate angioedema, even though it is a rare event, it is a serious adverse effect and deserves attention from healthcare professionals at the time of prescription.

**KEYWORDS:** Angioedema; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Adverse Reactions.

### 1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da ECA são medicamentos usados com mais frequência para tratar a hipertensão, inibidor da ECA é a abreviação de inibidor da enzima de conversão da angiotensina, tais como enalapril, captopril e lisinopril.

Angioedema é o termo médico para o inchaço do tecido sob a pele, pode ser causado por diferentes fatores, incluindo uma reação alérgica a certos medicamentos. Os inibidores da ECA são 1 tipo de medicamento que pode causar essa reação em algumas pessoas. O edema pode ocorrer algumas semanas após o início do medicamento. Mas, em alguns casos, pode acontecer mesmo depois de meses ou anos tomando um inibidor da ECA todos os dias, sem qualquer inchaço, o inchaço geralmente dura alguns dias e não está associado a prurido<sup>1</sup>.

O edema pode ocorrer nos lábios, rosto ou língua. Também pode afetar outras partes do corpo, incluindo os intestinos. O inchaço da língua, da boca e dos lábios pode ser muito perigoso, se tornar difícil a respiração e a deglutição.

O edema intestinal pode causar dor, vômito ou diarreia. O angioedema é um edema subcutâneo ou

submucoso, localizado e autolimitado, que resulta do extravasamento de fluido para os tecidos intersticiais. O angioedema pode ocorrer isoladamente, acompanhado de urticária, ou como um componente de anafilaxia<sup>1</sup>.

O angioedema é o efeito adverso mais letal dos inibidores da ECA. Afeta principalmente o rosto, lábios e língua. A maioria dos casos são leves, sem necessidade de tratamento qualquer. No entanto, não detectá-lo predispõe à recorrência do quadro, com aumento em sua gravidade<sup>2</sup>.

O presente artigo tem como objetivo relacionar o angioedema com o uso de medicamentos inibidores da ECA, a fim de prevenir complicações aos pacientes que utilizam esses medicamentos e que predispõem ao desenvolvimento de angioedema.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Angioedema; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Adverse Reactions. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 16 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1992 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o angioedema causado por medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa e portuguesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da

Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Existem muitos outros medicamentos para hipertensão e problemas cardíacos que não acarretam edema, os medicamentos que não causam edema incluem bloqueadores dos receptores da angiotensina II, bloqueadores beta e bloqueadores dos canais de cálcio. O angioedema geralmente afeta áreas com tecido conjuntivo frouxo, como rosto, lábios, boca e garganta, laringe, úvula, extremidades e genitália. O angioedema pode ser distinguido clinicamente de outras formas de edema pelas seguintes características, início em minutos a horas e resolução espontânea em horas a alguns dias, distribuição assimétrica, tendência a não envolver áreas gravitacionalmente dependentes, envolvimento da face, lábios, laringe e intestinos, associação de algumas formas de angioedema com outros sinais e sintomas de reações alérgicas ou anafilaxia.

Os dois tipos de angioedema podem ser distinguidos, o mediado por mastócitos, também chamado de angioedema histaminérgico, e o angioedema mediado por bradicinina. No entanto, para muitos dos gatilhos conhecidos do angioedema, o mecanismo não é claro. No angioedema mediado por mastócitos, como reações alérgicas a alimentos ou picadas de insetos, frequentemente existem outros sinais e sintomas de liberação de mediador de mastócitos. A histamina é um mediador proeminente e este tipo de angioedema também é denominado histaminérgico. Os sinais e sintomas de reações mediadas por mastócitos incluem urticária, rubor, prurido generalizado, broncoespasmo, aperto na garganta ou hipotensão. Pacientes com sintomas adicionais que afetam outros sistemas de órgãos além da pele podem estar apresentando anafilaxia e devem ser tratados imediatamente com epinefrina. O angioedema mediado por mastócitos geralmente começa poucos minutos após a exposição ao alérgeno, aumenta em algumas horas e se resolve em 24 a 48 horas. O angioedema também pode ser mediado por histamina (histaminérgico) sem evidências claras de degranulação de mastócitos. Isso geralmente é visto no angioedema idiopático, também conhecido como espontâneo. Nesses casos, o angioedema geralmente ocorre sozinho ou com urticária, mas não é acompanhado por sintomas respiratórios ou circulatórios. O angioedema induzido por bradicinina não está associado a urticária, broncoespasmo ou outros sintomas de reações alérgicas. Tem um curso de tempo um pouco mais prolongado, geralmente se desenvolvendo em 24 a 36 horas e resolvendo em dois a quatro dias<sup>3</sup>, nesse tipo de angioedema, a relação entre o gatilho e o início dos sintomas muitas vezes não é aparente, no angioedema induzido pelo inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o inchaço pode aparecer dentro de uma semana após o início ou aumento dos medicamentos ou após anos de uso.

O edema da laringe pode se desenvolver rapidamente ou mais lentamente em várias horas. Os primeiros sintomas incluem voz rouca, aperto na garganta e dificuldade para engolir. Avaliação e tratamento são discutidos abaixo. Os lábios, a língua e a úvula são outras estruturas que podem ser afetadas pelo angioedema e resultar em comprometimento das vias aéreas. O angioedema induzido por inibidores da ECA mais comumente se apresenta com edema dos lábios, língua ou face, embora outras causas de angioedema afetem essas estruturas também<sup>4</sup>. Em contraste, o inchaço do assoalho da boca tem maior probabilidade de ser causado por tumores, infecções ou litíase<sup>5</sup>.

O angioedema afeta os tecidos subcutâneos e submucosos. O prurido está ausente, a menos que o angioedema esteja associado a lesões urticariformes, que são intensamente pruriginosas. A cor da pele é normal ou ligeiramente eritematosa, dor leve e calor podem estar presentes, mas são muito menos proeminentes do que a dor e o calor da celulite. Alguns pacientes descrevem o desconforto do angioedema como uma queimação natural. O angioedema remite sem deixar marcas residuais na pele, a menos que tenha havido trauma induzido por fricção ou arranhão. O angioedema que afeta a parede intestinal se apresenta como dor abdominal em cólica, às vezes acompanhada de náuseas, vômitos e ou diarreia, o edema da parede intestinal geralmente pode ser visualizado por tomografia computadorizada (TC) abdominal ou ultrassonografia. O angioedema da parede do intestino é ocasionalmente visto em pacientes em uso de inibidores da ECA e frequentemente naqueles com deficiência de inibidor de C1 hereditária ou adquirida: Os inibidores da ECA devem ser suspeitados em um adulto mais velho que esteja tomando esses medicamentos e devem ser interrompidos<sup>6</sup>. A deficiência de inibidor de C1 adquirida também costuma se manifestar em pacientes mais velhos. Muitos pacientes apresentam um distúrbio linfoproliferativo subjacente.

O angioedema é geralmente uma condição benigna e transitória, embora possa ser fatal quando o angioedema grave da laringe, das vias aéreas superiores ou da língua resulta em obstrução das vias aéreas. Isso ocorre caracteristicamente na anafilaxia e nas formas de angioedema mediadas pela bradicinina, ou seja, angioedema induzido por inibidor da ECA ou deficiência hereditária ou adquirida do inibidor C1.

Os pacientes com episódios anteriores de angioedema, inchaço cutâneo ou dor abdominal, devem ser questionados sobre as atividades e exposições em torno desses episódios para ver se algum padrão é aparente. Os indivíduos com angioedema induzido por inibidores da ECA podem ter vários episódios de edema antes que a droga seja reconhecida como culpada e descontinuada. Os pacientes com angioedema orofacial recorrente após tratamento dentário ou episódios de dor abdominal inexplicável

podem ter deficiência de inibidor de C1 hereditária ou adquirida.

O angioedema é um edema localizado da pele ou das membranas mucosas do trato respiratório superior ou gastrointestinal. Não é gravitacionalmente dependente e geralmente é assimétrico e sem corrosão. As margens das áreas afetadas são frequentemente difusas e a pele pode ser de cor normal ou ligeiramente eritematosa. A presença de outros sinais e sintomas de uma reação alérgica, ou mais precisamente, de ativação de mastócitos, é útil para restringir a lista de possíveis causas àquelas mediadas por mastócitos. Se os sinais e sintomas de ativação de mastócitos estiverem ausentes e se o angioedema não for acompanhado por urticária e não responder a anti-histamínicos, deve-se considerar o angioedema mediado por bradicinina, como o causado por inibidores da ECA e a doença rara deficiência hereditária ou adquirida de inibidor de C1.

A pesquisa laboratorial deve ser realizada em todos os pacientes com angioedema isolado: hemograma completo com diferencial, painel químico básico com testes de função hepática, proteína C reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (ESR) e níveis de a proteína do complemento C4. Os níveis deprimidos de C4 devem levar a avaliações adicionais para deficiência de inibidor de C1 hereditária ou adquirida. Nos casos em que a história sugere um possível diagnóstico de AEH ou deficiência de inibidor de C1 adquirida (ou seja, falta de resposta a anti-histamínicos ou história familiar positiva), o antígeno inibidor de C1 e os níveis funcionais também devem ser medidos. CRP e ESR podem ser marcadamente elevados durante infecções, principalmente bacterianas, e no cenário de malignidades, e elevados em um grau menor em uma variedade de doenças inflamatórias, esses distúrbios são ocasionalmente associados a angioedema. Elevações nesses testes indicam a necessidade de avaliação adicional com base na história clínica. A PCR também pode estar elevada no angioedema induzido por inibidores da ECA<sup>7</sup>.

As diretrizes para avaliação de urticária, com ou sem angioedema, sugerem que o teste geralmente é de baixo rendimento se uma causa específica ou condição subjacente não for aparente na história ou no exame físico. Às vezes, uma causa específica pode ser identificada em pacientes com urticária e angioedema de início recente. A urticária e angioedema é considerada crônica quando está presente na maioria dos dias da semana por um período de seis semanas ou mais. A avaliação da urticária e angioedema crônico difere da dos sintomas de início recente, uma vez que um gatilho externo específico ou alergia não é encontrado na maioria dos pacientes e os estudos laboratoriais costumam ser normais.

Um nível sérico de triptase total obtido logo após o início da anafilaxia pode ser útil para confirmar que o episódio foi mediado por mastócitos, a triptase sérica é uma protease específica dos mastócitos que é liberada após a ativação dos mastócitos. Qualquer elevação na

triptase sérica sugere um evento anafilático. No entanto, um nível normal não exclui anafilaxia porque as elevações de triptase são variáveis e transitórias. As elevações da triptase são mais consistentemente encontradas em pacientes com hipotensão durante a anafilaxia. Nos casos em que há suspeita de uma reação alérgica a uma substância identificável, pode haver testes disponíveis comercialmente para anticorpos imunoglobulina E (IgE) para a substância em questão. Os imunoenaios de IgE específicos para alérgenos estão disponíveis para uma variedade de alimentos, venenos de insetos, alérgenos inalados e látex. Esses testes variam em sensibilidade e especificidade, mas um resultado positivo pode ser útil. Os imunoenaios de IgE não são alterados por reações alérgicas recentes, portanto, podem ser obtidos a qualquer momento. O teste cutâneo de alergia fornece informações semelhantes e é mais sensível em muitos casos, mas requer encaminhamento a um especialista em alergia e deve ser adiado até que o paciente se recupere totalmente do evento de angioedema.

O diagnóstico de angioedema é feito clinicamente com base em uma história sugestiva e achados físicos. Apresenta-se como um edema localizado, subcutâneo ou submucoso não dependente que geralmente afeta a face, lábios, garganta, laringe, extremidades, genitália ou parede intestinal. Ele se desenvolve em minutos a horas e se resolve em horas ou dias. Os laboratórios podem ser úteis para confirmar uma alergia subjacente ou um distúrbio do complemento. No entanto, os laboratórios de rotina são normais em muitos casos de angioedema.

Os diagnósticos diferenciais de angioedema pode ser dermatite de contato, celulite e erisipela, linfedema facial, doenças autoimunes (lúpus sistêmico), polimiosite, dermatomiosite e síndrome de Sjögren), blefarocalase, infecções parasitárias, hipotireoidismo, síndrome da veia cava superior e tumores, queilite granulomatosa (queilite de Miescher) e síndrome de Melkersson-Rosenthal, edema idiopático, dentre outros.

O paciente com angioedema próximo ou envolvendo a língua, úvula, palato mole ou laringe deve ser avaliado imediatamente quanto a sinais de comprometimento das vias aéreas. Se a intubação for necessária, a via aérea deve ser tratada pela pessoa mais experiente disponível, porque a intubação na presença de angioedema laríngeo pode ser difícil devido à distorção da anatomia normal. O angioedema dos lábios ou boca às vezes se espalha para envolver a garganta, e o monitoramento frequente da patência das vias aéreas é fundamental durante o tratamento.

A anafilaxia deve ser tratada com epinefrina intramuscular, fluidos intravenosos e oxigênio. Os antihistamínicos e os glicocorticoides são as principais terapias para o angioedema isolado que parece ser alérgico, isto é, mediado por mastócitos, mas não faz parte de uma reação anafilática maior. Em contraste, a anafilaxia deve ser tratada com epinefrina intramuscular porque os anti-

histamínicos não são suficientes. O angioedema que está se acelerando e pode afetar as vias aéreas também deve ser tratado de forma adequada com epinefrina intramuscular, embora seja improvável que ajude se o angioedema for mediado por bradicinina.

O tratamento sugerido para angioedema alérgico inclui o Anti-H<sub>1</sub>, os glicocorticóides, como a metilprednisolona, 60 a 80 mg por via intravenosa inicialmente, substituída por preparações orais e reduzida gradualmente ao longo de cinco a sete dias, em adultos que requerem hospitalização por angioedema grave ou prednisona em adultos ou prednisona em crianças, reduzida gradualmente ao longo de cinco a sete dias em pacientes que receberam alta para casa.

O tratamento do angioedema induzido pelo inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) envolve principalmente a descontinuação do medicamento e monitoramento para resolução. A via aérea deve ser protegida se o inchaço envolver a boca ou a garganta, pois várias mortes foram atribuídas à asfixia por inchaço maciço da língua<sup>8</sup>. O tratamento de ataques agudos de distúrbios inibidores de C1 hereditários e adquiridos é descrito aqui e discutido em detalhes separadamente.

O tratamento de crises laríngeas, que são a principal causa de mortalidade em pacientes com AEH, deve sempre começar com atenção imediata e meticulosa à patência das vias aéreas, independentemente das terapias disponíveis.

Embora menos comum, o angioedema pode ser uma imagem dramática que compromete a vida do paciente. É o efeito adverso mais temido dos inibidores da ECA, embora, felizmente, sua frequência seja muito baixa. Os especialistas concordam<sup>9</sup> que os inibidores da ECA são drogas seguras e bem toleradas e são drogas de primeira linha no tratamento de várias patologias. O primeiro IECA aprovado para uso nos Estados Unidos foi captopril em 1981, que começou a ser usado para o tratamento da hipertensão refratária e em doses superiores ao dobro das atualmente aceitas como dose máxima. Isso levou a um incidente aumento dos efeitos adversos relacionados à dose. Uma vez que inicialmente alguns efeitos adversos foram mais perceptíveis com captopril do que enalapril, especialmente disgeusia e reações cutâneas, como erupção cutânea<sup>10</sup>, foi teorizado que isso poderia ser devido à presença de um grupo sulfidril na primeira molécula do fármaco. Avaliações mais tarde enfatizaram que a explicação para as diferenças encontradas poderia residir, pelo menos em grande medida, em comparação de doses não equivalentes<sup>10</sup>.

O angioedema é um tipo de edema localizado e autolimitado, sem depressões, que geralmente se desenvolve duração repentina e curta, que pode afetar a pele e mucosas e geralmente está associada a uma extensa área eritematosa<sup>10</sup>. Pode afetar qualquer parte do corpo e em seu grau mais sério compromete as vias respiratórias, uma condição com risco de vida. No

entanto, muitos casos leves passam despercebidos até mesmo para os próprios pacientes.

#### 4. DISCUSSÃO

A frequência estimada de ocorrência de angioedema é muito curta, a maioria dos autores considera que está entre 0,1% e 0,2%<sup>11</sup>. No entanto, Kostis *et al.* (2004)<sup>13</sup> demonstrou no estudo OCTAVE uma incidência de angioedema com enalapril consideravelmente superior ao relatado anteriormente, 0,68%. Miller e colegas conduziram o maior estudo sobre a incidência de angioedema causado por medicamentos anti-hipertensivos<sup>12</sup>, neste trabalho, a incidência estimada de angioedema em pacientes que começaram a usar um IECA foi de 0,197% ao ano de tratamento, com intervalo de estreitar adequadamente a confiança. Os autores argumentam que 1 em 2.600 pacientes que usar um inibidor da ECA apresentará um episódio de angioedema durante o primeiro mês de tratamento e 1 em 1.000, isso vai acontecer no primeiro ano. O risco de angioedema por IECA em comparação com outras drogas anti-hipertensivas foi 3,56 vezes maior, embora este efeito adverso tenha sido apresentado, ainda que excepcionalmente, com todos os drogas anti-hipertensivas utilizadas, incluindo ARA II. O trabalho de Miller *et al.* (2008)<sup>12</sup> possui as vantagens de incluir um número muito maior de pacientes, de um acompanhamento mais longo e tendo investigado a presença de angioedema com outras drogas anti-hipertensivas. Por outro lado, sendo de design observacional e retrospectivamente, pacientes mais velhos e com múltiplas comorbidades foram rejeitados em um protocolo, alguns casos de angioedema leve ou atípico passaram despercebidos, o que poderia explicar as diferenças encontradas em incidentes.

Tanto o estudo OCTAVE quanto o de Miller *et al.* (2008)<sup>12</sup> afirmaram que nem todos os pacientes tinham o mesmo risco de sofrer um episódio de angioedema. As pessoas negras têm o maior risco, 3-4 vezes maior do que as de outras raças<sup>12</sup>. Mulheres também são um pouco mais prováveis do que os homens e, inexplicavelmente, os pacientes diabéticos têm menos risco do que aqueles sem a doença. Além disso, no OCTAVE, verificou-se que os pacientes fumantes, com doença renal avançada, idosos de 65 anos, aqueles com histórico de erupção por drogas e com quadros de alergia sazonal, exibiam maior risco de angioedema<sup>13</sup>. Outros autores têm relatado que pacientes de origem asiática seriam encontrados em maiores riscos de angioedema. Algo semelhante aconteceria com aqueles com angioedema hereditário, uma doença grave caracterizada por déficit da proteína inibidora de C1, nestes pacientes tem sido recomendado evitar o uso de inibidores da ECA<sup>14</sup>.

O angioedema causado por inibidores da ECA ocorre sem erupção cutânea e urticária significativa, bem como angioedema hereditário. Ambas as etiologias causam imagens repetitivas que se repetem aleatoriamente, que em às vezes levanta o diagnóstico diferencial entre eles<sup>11,14</sup>. Fisiopatologicamente, eles

compartilham o fato de que a bradicinina é um de seus principais mediadores, foi teorizado que os pacientes com angioedema devido a IECA podem ter um déficit parcial Inibidor de C1<sup>11,14</sup>. O angioedema causado por inibidores da ECA geralmente afeta o rosto, lábios e língua. Outras localizações cutâneas são menos frequentes<sup>11,14</sup> e infere que em alguns casos desconforto epigástrico e abdominais podem ser devido a angioedema do trato gastrointestinal<sup>11,14</sup>. O aparecimento de angioedema não está relacionado com a dose administrada<sup>15</sup>, o tempo entre o início do uso dessas drogas e o desenvolvimento de angioedema é outro aspecto que dificulta o diagnóstico, o angioedema pode ocorrer dentro de minutos após tomar a medicação, geralmente o pico de aparência está no primeiro quatro a seis semanas de tratamento<sup>15</sup>. Após este período, a incidência de angioedema diminui acentuadamente, mas o risco continua quase indefinidamente.

O estudo de Cicardi *et al.* (2004)<sup>11</sup>, e outros pesquisadores<sup>15</sup> descreveram o tempo médio de início dos sintomas que de foi 12 meses após o início do consumo e, surpreendentemente, a medicação foi mantida em média por um ano após o primeiro episódio de angioedema. Isso envolve risco considerável, continuando a usar as drogas após o primeiro episódio de angioedema predispõe não só à recorrência da condição, mas também para torná-lo mais sério<sup>11,15</sup>. Após interromper o tratamento com IECA, a imagem geralmente se reverte espontaneamente em questão de dias; no entanto, algumas obras mencionam isso pode durar até meses.

No estudo de Cicardi *et al.* (2004)<sup>11</sup>, 8 pacientes que apresentavam angioedema relacionado ao uso de inibidores da ECA não experimentaram melhora ao interromper a medicação; em 6 pacientes estabeleceu-se que a causa do angioedema foi diferente do inicialmente postulado<sup>11,15</sup>. Estudo OCTAVE, dos 12.557 pacientes que receberam apenas 86 enalapril desenvolveram angioedema; destes, 44 não recebeu tratamento e outros 22 foram apenas indicados anti-histamínicos. Neste estudo, apenas um paciente necessitou de administração de adrenalina e nenhum morreu.

A utilidade de testes extensivos foi avaliada em uma grande série de 776 pacientes com angioedema recorrente, sem urticária maior, que se apresentaram a um centro de referência durante um período de 10 anos<sup>16</sup>. Na maioria desses pacientes, nem o paciente nem o médico de referência puderam detectar uma associação entre os episódios de angioedema e um gatilho óbvio. Todos os pacientes foram submetidos a uma história e exame físico cuidadosos, radiografias dos seios da face e dentais, hemograma completo, eletroforese de proteínas séricas, estudos de complemento, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), enzimas hepáticas, função renal, função tireoidiana e anticorpos anti-tecidos, exame de fezes para ovos e parasitas, análise de urina, culturas de faringe e culturas de

urina. Estudos adicionais, incluindo teste de alergia ou retirada de medicação e desafio, foram realizados apenas se a alergia foi sugerida pela história clínica. Uma condição ou fator desencadeante foi considerado causal apenas se o angioedema melhorou após o tratamento e descontinuação.

As seguintes condições potencialmente causais foram identificadas nos estudos, tais como angioedema hereditário ou adquirido devido à deficiência do inibidor C1 foi identificado em 23 e 2%, respectivamente, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram implicados em 11%, com uma duração média do tratamento de um ano antes do início dos sintomas, um fator causal específico foi identificado em 16%, outros distúrbios, mais comumente infecções crônicas ou doenças auto-imunes, foram identificados em 7%, dentro deste grupo, infecções crônicas foram identificadas em 27 pacientes, 19 dos quais tiveram resolução do angioedema após o tratamento da infecção, 3% não tinham angioedema, mas sim outros tipos de edema periférico ou generalizado. Nenhum gatilho pôde ser identificado em 38%, e esses pacientes foram considerados como tendo angioedema idiopático.

## 5. CONCLUSÃO

Os profissionais de saúde devem estar cientes de que o uso de medicamentos inibidores da ECA podem não ser alternativas seguras em pacientes que têm uma história de angioedema secundário à conversão de inibidores de enzimas conversora de angiotensina.

Os inibidores da ECA são drogas bem toleradas, porém, o uso massivo causa efeitos adversos são de importante relevância clínica. Em relação ao angioedema, embora seja um efeito adverso raro, deve ser investigado positivamente quanto à sua presença. No estudo SOLVD, a pesquisa de angioedema nos pacientes aumentou sua detecção 10 vezes pelos profissionais da saúde em comparação com encaminhamento espontâneo de sintomas. Enquanto o angioedema visceral, que é raro, pode em alguns casos, causar sintomas gastrointestinais, não há dados conclusivos sobre sua incidência, deve ser lembrado que este efeito perigoso evento adverso pode ocorrer a qualquer momento tratamento, independentemente do tempo decorrido. Portanto, o uso de inibidores da ECA deve ser observado com cautela pelos profissionais médicos a fim de observar os fatores de riscos e os possíveis efeitos adversos em cada paciente em que for utilizar esses medicamentos.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:1S-23S.
- [2] Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371:1364-74.
- [3] Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis

and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:521.

- [4] Alcoceba E, Gonzalez M, Gaig P, et al. Edema of the uvula: etiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:80.
- [5] Califano L, Zupi A, Longo F, et al. Swelling of the floor of the mouth: a clinical dilemma. *Acta Stomatol Belg* 1996; 93:101.
- [6] Dobbels P, Van Overbeke L, Vanbeckevoort D, Hiele M. Acute abdomen due to intestinal angioedema induced by ACE inhibitors: not so rare? *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72:455.
- [7] Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:233.
- [8] Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; 46:1239.
- [9] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:1454-70.
- [10] Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf* 1992; 7:14-31.
- [11] Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004; 164:910-3.
- [12] Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51:1624-30. Epub 2008 Apr 14.
- [13] Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17:103-11.
- [14] Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:267-70.
- [15] Alderman CP. Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1996; 30:55-61.
- [16] Greaves MW, Sabroe RA. ABC of allergies. Allergy and the skin. I--Urticaria. *BMJ* 1998; 316:1147.