



Faculdade Sete Lagoas

Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 - D.O.U 19/04/2016

Faculdade Sete Lagoas

Milton de Oliveira Batista Filho

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO E SUA IMPORTÂNCIA NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

**São Paulo
2021**

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO E SUA IMPORTÂNCIA NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Alexandre Morita Cutolo e Rogério Albuquerque Marques

BATISTA FILHO, Milton de Oliveira

Angioedema Hereditário e Sua Importância na Harmonização

Orofacial / Milton de Oliveira Batista Filho – de 2021

19f;

Orientador: Alexandre Morita Cutolo e Rogério de Albuquerque Marques

Monografia (pós graduação) - Faculdade Sete Lagoas - Facsete, 2021

1. Bichectomia 2. Lipoplastia facial 3. Intercorrências

I. Título.

II. Cutolo, Alexandre Morita



Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada " ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO E SUA IMPORTÂNCIA NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL" de autoria do Milton de Oliveira Batista Filho, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Rogério Albuquerque Marques - Faculdade Sete Lagoas

Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas

São Paulo, 14 de julho de 2021

RESUMO

Cada vez mais os conceitos de beleza têm se voltado pela busca de uma face com contornos finos e delineados. Para alcançar esse objetivo, inúmeras técnicas foram criadas. Como a lipoaspiração facial, a injeção de enzimas que degradam a gordura e a remoção parcial da bola de Bichat através da cirurgia de bichectomia. Recentemente houve uma popularização da cirurgia de Bichectomia e em virtude da característica conservadora destas intervenções, as reações adversas e as complicações são pouco frequentes e geralmente de fácil tratamento, entretanto, a negligência dos cuidados com biossegurança, manipulação dos materiais e especialmente no conhecimento técnico e anatômico das áreas abordadas podem produzir graves complicações capazes de deixar sequelas permanentes.

Palavras-chaves: Bichectomia, Lipoplastia facial, Intercorrências

ABSTRACT

Currently, the concepts of beauty have increasingly turned to the search for a face with finer and more delineated contours. From this, numerous techniques were created in order to achieve this goal. Among them, we can mention facial liposuction, injection of enzymes that degrade fat and partial removal of the Bichat ball through bichectomy surgery. Recently there has been a popularization of Bichectomy surgery and due to the conservative characteristic of these interventions, adverse reactions and complications are infrequent and generally easy to treat, however, the negligence of care with biosafety, handling of materials and especially in technical knowledge and The anatomical aspects of the approached areas can produce serious complications capable of leaving permanent sequelae.

Keywords: Bichectomy, Facial Lipoplasty, Complications

LISTA DE SIGLAS

AEH – Angioedema Hereditário

ETIP - Edema Transitório Intermitente Persistente

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Variáveis consideradas para profilaxia a longo prazo

Figura 2 - Terapia medicamentosa para profilaxia de longo prazo

Figura 3 - Profilaxia de curto prazo do angioedema hereditário com deficiência de C1-INH

Figura 4 – Profilaxia de Curto Prazo

Figura 5 – Tratamento de crises

Figura 6 - Manejo de crise aguda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	08
2	PROPOSIÇÃO.....	09
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	10
3.1	Manifestações Clínicas.....	10
3.2	Tratamentos.....	10
3.2.1	Tratamento de Longo Prazo.....	11
3.2.2	Tratamento de Curto Prazo	13
3.2.3	Tratamento das Crises	14
4	DISCUSSÃO.....	15
5	CONCLUSÃO.....	16
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

A doença autossômica dominante denominada angioedema hereditário (AEH), é caracterizada por envolvimento de múltiplos órgãos em crises de angioedema. Esta doença é causada pela deficiência funcional e/ou quantitativa do inibidor c1 esterase (C1-INH) (Giavina-Bianchi, França et al. 2011).

Em 1882, Quincke, descreveu clinicamente a AEH, e em 1888, Osler descreveu sua característica hereditária (HI 1882, Giavina-Bianchi, França et al. 2010). Em 1963, o médico canadense Sr. William Osler, identificou a associação da AEH com a deficiência bioquímica do C1-INH3 (Giavina-Bianchi, França et al. 2010).

A prevalência da doença, apesar de várias discordâncias, é de 1:50.000 (Giavina-Bianchi, França et al. 2010), por se uma doença rara associada à falta de conhecimento profissional. Em países como a Espanha onde a prevalência é de 1:100.000 os pacientes são diagnosticados em um tempo médio de 13 anos (Lumry 2013).

Geralmente os sintomas dos pacientes se dão início entre 8 e 12 anos, em 50% dos casos os sintomas iniciais iniciam na primeira década de vida, á na segunda década são 35% seguindo por 15% após os 20 anos de idade (Ebo, Verweij et al. 2010).

Como o AEH ainda é pouco difundido e há um desconhecimento muito grande dos profissionais da área da saúde, existe um grande percurso do início dos sintomas até o diagnóstico da doença, retardando o acesso a terapia, afetando a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias e aumentando significamente a morbidade da doença (Giavina-Bianchi, França et al. 2011, Gomide, Toledo et al. 2013).

Em média os pacientes de AEH se consultaram com 4,4 médicos até o correto diagnóstico e dentre estes pacientes 65% tiveram diagnósticos errôneos anteriormente citados (Farkas, Varga et al. 2007, Lunn, Santos et al. 2010).

Além dos médicos, todos os profissionais que fazem procedimentos estéticos e cirúrgicos faciais e orais, devem ter conhecimento da doença para rápido tratamento ou encaminhamento profissional.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo é fornecer informações úteis através de uma revisão de literatura, sobre a doença angioedema hereditário, suas complexidades relacionadas a harmonização orofacial, a fim de difundir maior conhecimento sobre a doença orientando melhor os profissionais que atuam nessa área.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Manifestações Clínicas

O acometimento de diversos órgãos, como face, genitália, laringe, orofaringe, extremidades e sistema digestório, estão ligadas as crises de edema de pele e de submucosa, não pruriginoso, característico da manifestação clínica de angioedema hereditário (Tanno, Pinto et al. 2007). Um componente importante do diagnóstico, que foi bem explicitado por Agostini, Bork e Cicardi, é a história clínica (Cicardi, Bergamaschini et al. 1982, Agostoni and Cicardi 1992, Bork, Meng et al. 2006, Lunn, Santos et al. 2010, Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

Pessoas com AEH tem diversos episódios envolvendo pele e submucosa de vários órgãos com edema, afetando mais comumente extremidades, face, laringe, orofaringe, genitália, e sistema digestório. Alguns pacientes sentem queimação na região edemaciada, apesar de não haver associação de AEH com prurido e urticária, outras manifestações clínicas raras são pancreatite aguda, retenção urinária e dor de cabeça intensa (Matesic, Pérez et al. 2006, Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

5% dos pacientes com AEH são assintomáticos, e 25% desenvolvem sintomas esporadicamente, com isso percebemos que as crises variam entre os pacientes, bem como a frequência. O estudo com 221 pacientes e 131.110 crises, mostrou que apesar de 50% dos pacientes terem manifestado anteriormente edema de laringe, este processo ocorreu em menos de 1% dos episódios (Bork, Meng et al. 2006, Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

Existem vários fatores que podem ser desencadeadores da doença como estresse, menstruação, trauma, infecções, exercícios, álcool, gravidez entre outros. Estes episódios não melhoram com corticoides, anti-histamínicos ou epinefrina. Caso o paciente não receba tratamento específico duram entre 48 e 72 horas (Cicardi, Bergamaschini et al. 1982, Agostoni and Cicardi 1992, Bork, Meng et al. 2006, Lunn, Santos et al. 2010).

Alguns sinais iniciais como fraqueza, sensação gripal, irritabilidade, náuseas foram relatadas, além de urticária, em menor escala (Cicardi, Bergamaschini et al. 1982,

Agostoni and Cicardi 1992, Bork, Meng et al. 2006, Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

Apesar de estar ausente em 25% dos casos, o histórico familiar da doença pode auxiliar no diagnóstico (Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

Existem relatos de maior frequência no sexo feminino, visto a utilização de estrogênio por anticoncepcionais, fazendo com que a doença apareça mais na adolescência (Bork, Wulff et al. 2015).

3.2 Tratamento

O objetivo do tratamento é diminuir as crises e sua gravidade e a frequência com que ela aparece, á que é uma doença sem cura. No Brasil utilizamos o andrógeno atenuado, danazol, que aumenta os níveis de C1INH e da fração C4 do complemento (Gelfand, Sherins et al. 1976).

Devemos reduzir o risco de crise eliminando os fatores desencadeantes, como esportes de alto impacto, riscos de traumas medicamentos como inibidores e ECA, bloqueadores de receptores de Angiotensina II, medicamentos contendo estrogênio e gliptinas. É recomendado o uso de progestágenos para contracepção e vacinação contra hepatites A e B (Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

Parentes de pacientes de primeiro grau devem ser testados, a fim de identificar a doença e obter aconselhamento genético. Apenas 50% das famílias são testadas em média (Lunn, Santos et al. 2010).

Países desenvolvidos tem taxas de 25-40% de asfixia e morte desses pacientes não tratados adequadamente com essa mortalidade e morbidade significativa mostrando que devesse trabalhar a prevenção e tratamento correto das crises (Cicardi, Bergamaschini et al. 1982, Agostoni and Cicardi 1992, Bork, Hardt et al. 2003, Bork, Meng et al. 2006).

3.2.1 Tratamento Longo Prazo

A terapia a longo prazo tem o objetivo de reduzir a gravidade das crises e a frequência. Existe uma grande variabilidade de sintomas entre pacientes, enquanto alguns são assintomáticos, outros em contrapartida tem sintomatologia semanalmente. Apesar de eventos adversos preocuparem, as evidências científicas

demonstram eficácia na profilaxia a longo prazo (Bork and Hardt 2011, Costantino, Casazza et al. 2012, Craig, Pürsün et al. 2012, Cicardi, Aberer et al. 2014).

Como não há consenso em quais pacientes necessariamente precisam de profilaxia a longo prazo, quando o paciente tem histórico de crises recorrentes de angioedema envolvendo vias aéreas o tratamento profilático é necessário (Zuraw 2008).

Além da incapacitação física os pacientes demonstram incapacitação emocional levando muitas vezes a depressão, portanto o impacto sofrido na qualidade de vida do paciente é decisivo para a escolha do tratamento a longo prazo (Lumry, Castaldo et al. 2010, Gomide, Toledo et al. 2013, Caballero, Aygören-Pürsün et al. 2014).

Variáveis a serem consideradas para indicação de profilaxia de longo prazo

Frequência de crises de AEH

Gravidade de crises de AEH

Impacto das crises de AEH sobre a qualidade de vida do paciente

Disponibilidade de tratamento para as crises de AEH

Figura 1: Variáveis consideradas para profilaxia a longo prazo ²⁰

Medicamentos para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário

Medicamento	Nome de marca	Empresa	Mecanismo de ação	Dosagem (profilaxia)	Via de administração	Efeitos colaterais
Ácido épsilon-aminocaproico	Ipsilon®	Nikkho	Ação antifibrinolítica	Até 6-8 g/dia (em 2-4 vezes/dia); Criança: 100-200 mg/kg (em 3-4 vezes/dia); Pílulas = 0,5 g	Oral	Dores musculares e fraqueza, CPK elevado, náuseas, diarreia, vertigem, hipotensão grave, trombose
Ácido tranexâmico	Genérico, Hemoblock®, Transamin®	EMS, Nikkho	Ação antifibrinolítica	20-50 mg/kg/dia (em 2-3 vezes/dia) até 4-6 g/dia; Pílulas = 250 mg	Oral	Ácido tranexâmico: categoria B na gravidez
Danazol	Ladoga®	Sanofi-Aventis	Andrógeno atenuado; aumenta os níveis de C1-INH	Até 200 mg/dia	Oral	Ganho de peso, dor de cabeça, alterações menstruais, acne, alterações na libido, ansiedade, transtornos de humor, hipertensão, miopatia, alterações no perfil lipídico, hematuria, hepatoma, hepatocarcinoma
Oxandrolona	Formulado	–	Andrógeno atenuado; aumenta os níveis de C1-INH	Até 2,5 mg, a cada 8-12 horas, até 20 mg/dia; Criança: 0,25 mg/kg/dia	Oral	
Concentrado de pdC1-INH ^c	Cinryze® ^a	Shire	Substituição de C1-INH	1000 U, a cada 3-4 dias	Intravenoso	Eventos trombóticos foram observados em alguns pacientes
Concentrado de pdC1-INH ^c	Beriner® ^b	CSL Behring	Substituição de C1-INH	20 U/kg, a cada 3-4 dias	Intravenoso	

O medicamento Estanozolol não foi incluído, pois não está disponível no Brasil.

^a O medicamento Cinryze precisa ser importado.

^b O medicamento Beriner foi aprovado apenas para o tratamento de crises agudas nos EUA e no Brasil.

^c Concentrado de C1-INH derivado do plasma.

Figura 2: Terapia medicamentosa para profilaxia de longo prazo ²⁰

3.2.2 Tratamento de Curto Prazo.

Quando o paciente for submetido a algum procedimento cirúrgico médico ou odontológico, que envolvam a região cervicofacial, com risco de angioedema nas vias aéreas, como extração dentária, bichectomia, lipoaspiração de gordura submental, amigdalectomia, cirurgia facial, endoscopia, ou procedimentos que exijam intubação, devemos fazer a profilaxia de curto prazo (Bork and Hardt 2011, Giavina-Bianchi, França et al. 2011, Bernstein 2013).

Para a tomada de decisão perante uma cirurgia devemos ter disponibilidade de tratamento para crise aguda ou algum tipo de reação que leve o paciente a óbito e o risco do procedimento (Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

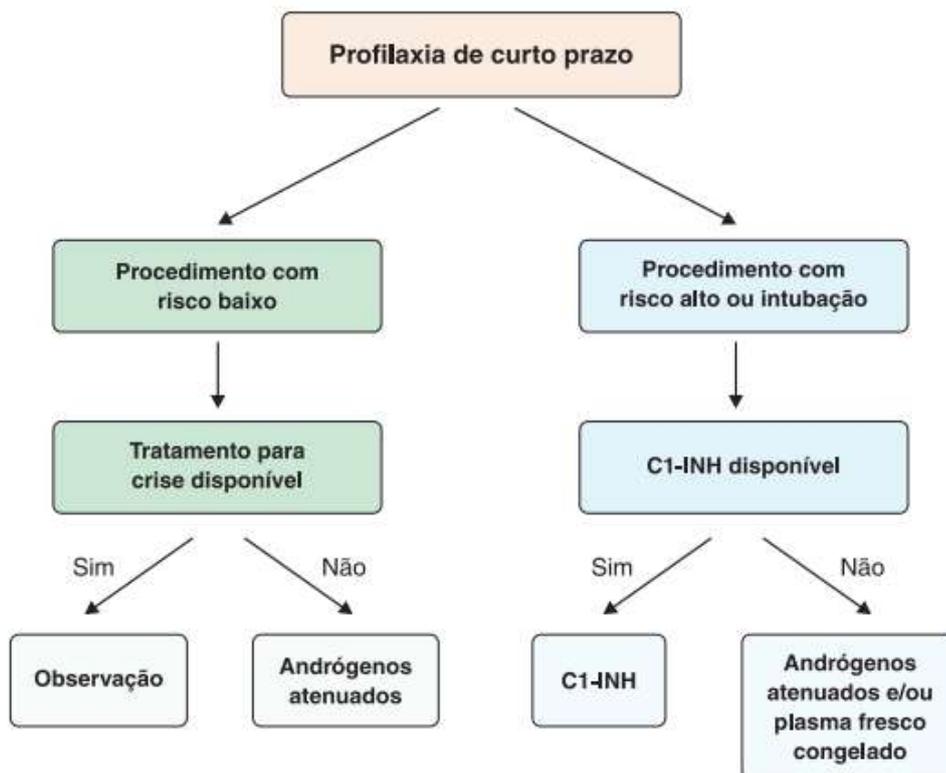


Figura 3: Profilaxia de curto prazo do angioedema hereditário com deficiência de C1-INH ²⁰

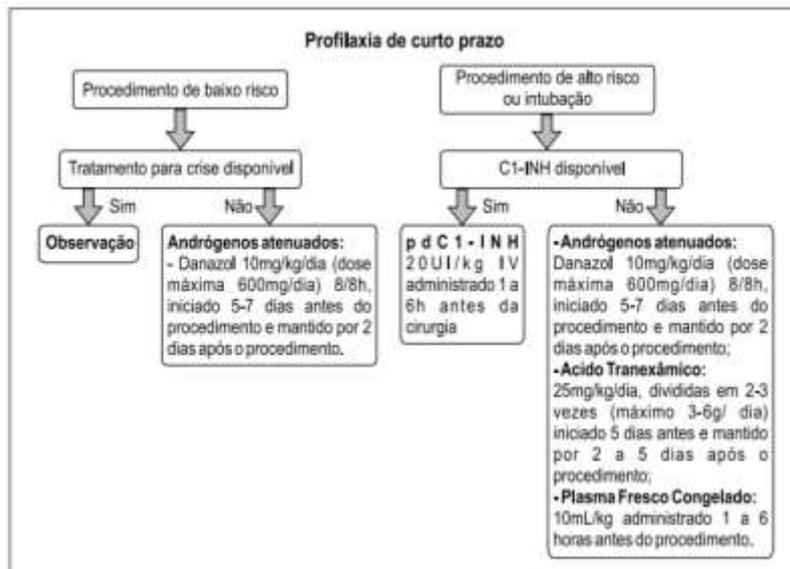


Figura 4 Profilaxia de Curto Prazo ³¹

3.2.3 Tratamento das Crises

O tratamento das crises deve ser de acordo com sua gravidade (figura 5), a velocidade no atendimento e tratamento é imprescindível para evitar potencial morbidade ou mortalidade. Em casos de alguma eventual crise o médico ou cirurgião dentista tem que estar preparado para a manutenção das vias aéreas principalmente, inclusive se o paciente precisar de intubação (Craig, Pürsün et al. 2012, Banerji, Busse et al. 2015, Christiansen, Bygum et al. 2015, Giavina-Bianchi, Arruda et al. 2017).

Opções de tratamento das crises de angioedema hereditário de acordo com a apresentação clínica

Tratamento	Pela/Nações			
	Tronco e extremidades	Orofaringe, face e pescoço	Abdominal	Laringe
Esperante (resolução espontânea)	+	-	-	-
Concentrado de p d C 1 - I N H, icatibano, Ecallantide	+	+	+	+
Plasma fresco congelado*	+	+	+	+
Acido tranexâmico*	+	+	+	+
Intubação/traqueostomia (UTI)	-	-	-	+

p d C 1 - I N H = inibidor de C1 derivado do plasma, UTI = unidade de terapia intensiva
 + indicado, + considerar intubação, - contraindicado
 * considerar quando os três medicamentos de primeira linha não estiverem disponíveis.

Figura 5: Tratamento de crises ³¹

Tratamento da Crise Aguda	
Manutenção da permeabilidade das vias aéreas, oxigenação adequada, analgesia	
Reposição do C1-INH	
• Concentrado de C1-INH e C1-INH recombinante	10-20U/kg ou 500-1000 U EV (leve) 1000 U EV
• Plasma fresco congelado	10 ml/kg
Bloqueio dos efeitos da Bradicinina:	
• Icalibanto (antagonista do receptor de bradicinina do tipo II)	30 mg/dose SC e repetir de 6/6h se a crise persistir (máximo 90mg/dia)
• Ecallantide (inibidor de calicreina)	30 mg/dose SC e repetir segunda dose se a crise persistir
*Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico 1g a cada 4 horas por via oral) podem ser utilizados em crises leves.	

Figura 6: Manejo de crise aguda ³¹

3.3 Mortalidade

A mortalidade dos pacientes está estimada entre 25% a 40% dos casos devido a asfixia, ao angioedema da laringe, onde os paciente não são adequadamente tratados (Cicardi, Bergamaschini et al. 1982, Bork, Meng et al. 2006).

4 DISCUSSÃO

Pelo AEH ser uma doença com alto índice de letalidade, os profissionais da saúde competentes a área de harmonização facial tem que estar aptos a trabalhar com esse tipo de paciente, ou encaminhá-lo a alguém que tenha essa capacitação.

Devemos orientar os pacientes sobre esta doença que é pouco conhecida e comentada, com relevantes informações seja ela por vídeos ou escrito, afim de aumentar a qualidade de vida desses pacientes e de seus familiares, assim trazendo conforto para o paciente e profissional realizar certos tipos de procedimentos.

Com o elevado custo dos medicamentos no Brasil, e a dificuldade em se identificar a doença a atenção a cada sinal é importantíssima. Nem toda família tem conhecimento específico do que é a doença e condições para fazer um tratamento a longo prazo.

O histórico familiar tem que ser estudado a menor sinal da doença, visto que complicações como o Edema Transitório Intermitente Persistente (ETIP), pode ser confundido mascarando a AEH.

5 CONCLUSÃO

Ainda há muito a se conhecer da doença, com a aplicação de informações, os profissionais da saúde, em especial o harmonizador facial tem que estar atento a qualquer sinal clínico da doença para poder elucidar as dúvidas do paciente e saber se tem aptidão, maquinário e medicação suficiente para realizar qualquer procedimento e pacientes com AEH.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agostoni, A. and M. Cicardi (1992). "Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients." Medicine **71**(4): 206-215.
- Banerji, A., et al. (2015). Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. Allergy and Asthma Proceedings, OceanSide Publications.
- Bernstein, J. A. (2013). "Managing hereditary angioedema patients undergoing otolaryngeal procedures." American Journal of Rhinology & Allergy **27**(6): 522-527.
- Bork, K. and J. Hardt (2011). "Hereditary angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week." International archives of allergy and immunology **154**(1): 81-88.
- Bork, K., et al. (2003). "Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency." Archives of Internal Medicine **163**(10): 1229-1235.
- Bork, K., et al. (2006). "Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course." The American journal of medicine **119**(3): 267-274.
- Bork, K., et al. (2015). "Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations." Allergy **70**(8): 1004-1012.
- Caballero, T., et al. (2014). The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy & Asthma Proceedings.
- Christiansen, S. C., et al. (2015). Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. Allergy & Asthma Proceedings.
- Cicardi, M., et al. (2014). "Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group." Allergy **69**(5): 602-616.
- Cicardi, M., et al. (1982). "Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases." The American journal of the medical sciences **284**(1): 2-9.
- Costantino, G., et al. (2012). "Long-term prophylaxis in hereditary angio-oedema: a systematic review." BMJ open **2**(4): e000524.
- Craig, T., et al. (2012). "WAO guideline for the management of hereditary angioedema." World Allergy Organization Journal **5**(12): 182-199.
- Ebo, D. G., et al. (2010). "Hereditary angioedema in childhood: an approach to management." Pediatric Drugs **12**: 257-268.

Farkas, H., et al. (2007). "Management of hereditary angioedema in pediatric patients." Pediatrics **120**(3): e713-e722.

Gelfand, J. A., et al. (1976). "Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities." New England Journal of Medicine **295**(26): 1444-1448.

Giavina-Bianchi, P., et al. (2017). "Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário-2017." Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia **1**(1): 23-48.

Giavina-Bianchi, P., et al. (2010). "Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário." Rev. bras. alerg. imunopatol.–Vol **33**(6).

Giavina-Bianchi, P., et al. (2011). "Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema." Clinics **66**(9): 1627-1636.

Gomide, M. A. C., et al. (2013). "Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients." Clinics **68**: 81-83.

Hi, Q. (1882). "Über akutes umschriebenes Hautödem." Monatsh Prakt Dermatol **1**: 129-131.

Lumry, W. R. (2013). "Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema." Am J Manag Care **19**(7 Suppl): s103-s110.

Lumry, W. R., et al. (2010). The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy & Asthma Proceedings.

Lunn, M. L., et al. (2010). "Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients?" Annals of Allergy, Asthma & Immunology **104**(3): 211-214.

Matesic, D., et al. (2006). "Acute pancreatitis due to hereditary angioedema." Annals of Allergy, Asthma & Immunology **97**(5): 611-614.

Tanno, L., et al. (2007). "Hereditary Angioedema: Clinical Characteristics and Outcome of 36 Patients." Journal of Allergy and Clinical Immunology **119**(1): S275.

Zuraw, B. L. (2008). "Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new?" Annals of Allergy, Asthma & Immunology **100**(1): S13-S18.