



## RELATO DE CASO

**Angioedema com Uso de Enalapril: Relato de Caso***Use of Enalapril and Angioedema: A Case Report*

João Paulo dos Santos Mauler<sup>1</sup>, Marcus Vinicius Santos Andrade<sup>1\*</sup>,  
Gilson Soares Feitosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são drogas amplamente usadas na cardiologia. Seu efeito adverso mais potencialmente grave é o angioedema. Embora raro, tem grande importância clínica na cardiologia e clínica médica em geral. O angioedema é um edema de tecido subcutâneo ou submucoso, especialmente lábios, região perioral e língua, que pode ter como causa uma reação mediada por mastócitos, em caso de reações alérgicas, ou uma reação mediada por bradicinina, como no angioedema hereditário ou na reação ao uso de medicações, especialmente os IECA. Neste artigo relatamos o caso de uma paciente com aparecimento de angioedema cerca de 48 horas após início do uso de enalapril. A mesma evoluiu positivamente, com resolução do quadro após descontinuação do uso da medicação.

**Palavras-chave:** Enalapril; Angioedema; Efeitos Adversos.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are widely used drugs in cardiology. The most potentially severe adverse effect is angioedema. Although rare, it has significant clinical importance in cardiology and general medicine. Angioedema is an edema of the subcutaneous or submucosal tissue, especially the lips, perioral region, and tongue, which may be caused by a mast cell-mediated reaction, in the case of allergic reactions, or a bradykinin-mediated reaction, as in hereditary angioedema or reaction to the use of medications, especially ACE inhibitors. We reported a case of a patient with angioedema approximately 48 hours after using enalapril. It evolved well, resolving the condition after discontinuing medication use.

**Keywords:** Enalapril; Angioedema; Adverse Events.

**Correspondence addresses:**  
Dr. Marcus Vinicius S. Andrade  
mvandrade@cardiol.br

**Received:** February 18, 2023

**Revised:** April 24, 2023

**Accepted:** May 20, 2023

**Published:** June 30, 2023

**Data Availability Statement:**  
All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**Copyright**

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.  
ISSN: 2526-5563  
e-ISSN: 2764-2089

**Introdução**

Entre os principais efeitos adversos relacionados ao uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) estão a tosse e o angioedema, este último com incidência de 0,1 a 0,7%.<sup>1,2</sup> Embora seja incomum, o angioedema causado pelo uso de IECA se torna relevante devido ao amplo uso dessas medicações e potencial gravidade dos efeitos adversos como, por exemplo, o edema de glote.

O presente relato trata de um caso acompanhado no Hospital Santa Izabel, em Salvador, Bahia, em março de 2023, com ocorrência de angioedema de língua após início recente de uso de enalapril.

## Relato de Caso

Mulher, 60 anos, branca, viúva, natural e procedente de Salvador/Bahia, previamente portadora de hipertensão arterial sistêmica e fibromialgia. Foi atendida no Hospital Santa Izabel, regulada de uma UPA da capital, para onde se dirigiu com queixa de dor precordial aos esforços, com um mês de evolução, pior nas 24 horas que precederam a busca por atendimento. Na UPA foi diagnosticado infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST em parede inferior, tendo sido então submetida a tratamento com trombolítico, porém sem resolução do quadro. Foi então encaminhada ao Hospital Santa Izabel, onde foi submetida a cineangiocoronariografia, que evidenciou oclusão completa de artéria coronária direita, com circulação colateral intercoronária grau 2, com bom leito, além de lesão de 50% em artéria descendente anterior proximal. Dadas as características da lesão culpada e tempo de evolução, a equipe do setor de Hemodinâmica, em concordância com a equipe assistente optaram por tratamento clínico, sem intervenção.

Paciente evoluiu com melhora clínica, sem recorrência de dor torácica e sem outros sinais ou sintomas. Como parte da reconciliação medicamentosa, foi substituída a losartana de uso prévio anterior à internação por enalapril, 20 mg ao dia.

Dois dias após o início da medicação, a paciente evoluiu com edema em língua, com evolução para alteração máxima em cerca de duas horas (Figura 1). A paciente referia ainda disfagia importante, dificuldade de fala e leve desconforto respiratório, mantendo, entretanto, oxigenação adequada e saturação periférica de oxigênio dentro da normalidade. Não havia evidência de eritema, prurido ou edema em outras regiões do corpo.

Neste momento, a equipe assistente instituiu medidas visando tentar debelar o processo patológico, a saber: corticoterapia sistêmica de urgência, com hidrocortisona 500 mg por via venosa e adrenalina 0,5 mg intramuscular, em

vasto lateral da coxa. Apesar das medidas tomadas, não se observou melhora do edema. A paciente apresentou-se ainda muito ansiosa, taquicárdica e com descontrole pressórico, tendo sido necessário o uso de droga vasodilatadora venosa – nitroglicerina – em dose baixa. A paciente foi, ainda, encaminhada para unidade fechada, a fim de que se tivesse acompanhamento próximo da condição ventilatória e hemodinâmica.

Cerca de duas horas após o início do quadro, observou-se o início da diminuição do edema, que se completou em 24 horas, com retorno à condição de normalidade (Figura 2). Embora intenso, o edema de língua em nenhum momento trouxe maior dificuldade respiratória ou necessidade de suporte ventilatório invasivo.

Três dias após o ocorrido, a paciente teve alta hospitalar, com suspensão do uso de enalapril e retorno da losartana usada previamente. O quadro apresentado foi presuntivamente diagnosticado como angioedema secundário ao uso de enalapril, dadas as características do quadro clínico e o fato de a única alteração no tratamento clínico da paciente ter sido justamente a introdução do enalapril.

Paciente segue em acompanhamento no ambulatório de doença arterial coronariana do Hospital Santa Izabel e não teve recorrência do quadro de angioedema.

## Discussão

O angioedema é definido como uma síndrome clínica caracterizada por edema local autolimitado envolvendo o tecido subcutâneo ou submucoso, por extravasamento de líquido para o tecido intersticial.<sup>4</sup> São acometidas tipicamente áreas formadas por tecido conjuntivo frouxo, e os locais mais comuns de acometimento são os lábios e região perioral (55%), seguidos pela língua (40%).<sup>3</sup>

Além do edema, os principais sintomas associados ao angioedema são dispneia e odinofagia, sendo esta última significativamente mais comum no angioedema associado ao uso de

**Figura 1.** Angioedema de língua no momento de máxima expressão.



**Figura 2.** Paciente, 48 horas já com resolução completa do angioedema.



IECA do que nas outras causas de angioedema.<sup>3</sup> Cabe observar ainda que, embora comum no angioedema por reações alérgicas, não relacionado ao uso de IECA, tipicamente não há urticária ou prurido no angioedema associado ao uso de IECA.<sup>3</sup>

Existem dois tipos distintos de angioedema, de acordo com a fisiopatologia do evento e o mediador associado: o angioedema mediado por mastócitos, com liberação de histamina, e o angioedema mediado pela bradicinina. No primeiro, causado pela liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, proeminentemente a histamina, o gatilho principal são reações alérgicas deflagradas por IgE. Já o angioedema mediado por bradicinina não envolve reações alérgicas, e pode ser hereditário ou adquirido.<sup>9</sup> O angioedema hereditário pode ter como causa uma deficiência genética do inibidor de C1, que leva à ativação de caliceína plasmática, um precursor da bradicinina, ou uma mutação no fator XII da coagulação. E aquele mediado por bradicinina adquirido é deflagrado tipicamente como efeito adversos de drogas, marcadamente os IECA, mas também outras como os agentes fibrinolíticos (a exemplo da alteplase) ou estrógenos, além da forma adquirida da deficiência do inibidor de C1.<sup>4</sup> Existe ainda o angioedema idiopático, cuja causa

não pode ser determinada, e este pode ser tanto do tipo mediado por mastócitos ou por bradicinina.

O uso de IECA é a mais comum causa relatada de angioedema. Em 38% dos episódios, é seguido por causa idiopática, uso de outras drogas ou alimentos e angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1.<sup>3</sup> Entre os IECA, aqueles que mais comumente induziram ao angioedema foram os IECA de longa duração, como enalapril e lisinopril (incidência combinada de 0,14%, contra 0,09% do captopril).<sup>3</sup>

O mecanismo de angioedema por uso de IECA parece estar ligado à redução na degradação da bradicinina, uma vez que a enzima conversora da angiotensina (ECA) também tem função na degradação deste peptídeo, que é um potente vasodilatador em metabólitos inativos. A inibição da ECA leva a níveis aumentados de bradicinina no plasma.<sup>4</sup> Entretanto, estima-se que outros mecanismos ainda não elucidados também estejam envolvidos. Isto porque, embora todos os pacientes em uso de IECA tenham a degradação da bradicinina bloqueada, apenas uma pequena porcentagem deles virá a apresentar angioedema. Cabe ressaltar que, embora mais raramente do que com o uso de IECA, também são observados casos de angioedema associados ao uso de bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), mesmo

que tais drogas não interfiram na degradação da bradicinina e cursem com níveis plasmáticos normais do peptídeo.<sup>5</sup>

A maior probabilidade de ocorrência do angioedema associado ao uso de IECA é logo após o início do tratamento com a droga, embora possa ocorrer a qualquer tempo.<sup>2</sup> Além disso, é mais comum em negros, idosos com mais de 65 anos, ligeiramente mais comum em mulheres, ou pacientes com história de alergias sazonais ou *rash* provocado pelo uso de alguma medicação.<sup>2</sup>

O angioedema causado pelo uso de IECA é usualmente benigno e transitório, com resolução espontânea em 24 a 72 horas, sem maiores repercussões. O manejo do quadro inicia-se essencialmente com a descontinuação definitiva do uso da medicação.<sup>4</sup> Nos casos de angioedema de língua ou laringe (este último pouco comum), a avaliação das vias aéreas deve ser cuidadosa devido à possibilidade de obstrução, situação na qual a proteção de via aérea deve ser prioritária, inclusive com via aérea invasiva, dado o risco iminente de insuficiência respiratória aguda e óbito.<sup>6</sup>

O uso de drogas com a intenção de regressão do angioedema causado por IECA é controverso. Isso porque o uso de concentrado de inibidores da C1 é bem estudado no caso do angioedema hereditário, mas não há evidência consistente para o angioedema secundário ao uso de IECA e, por isso, seu uso não é recomendado na maior parte dos casos.<sup>7</sup> Entretanto, mais de 85% dos casos têm resolução espontânea sem necessidade de nenhuma intervenção.<sup>8</sup>

A prevenção de episódios de angioedema é cercada de controvérsias na literatura. De maneira geral, pacientes que já tiveram episódios de angioedema devem evitar o uso de IECA ou estrógenos, além de cautela no uso de BRA ou fibrinolíticos.<sup>4</sup> O mesmo cuidado deve ser tomado naqueles sabidamente portadores de deficiência do inibidor de C1.

Por fim, cabe observar que o angioedema, quando presente, pode ser considerado um efeito

de classe dos IECA e, por isso, não se recomenda a troca para outra droga da mesma classe.<sup>4</sup>

## Conclusão

Apresentamos uma paciente com angioedema de língua instalado após início de uso de enalapril. O quadro, embora raro, é potencialmente grave e associado a uma droga de amplo uso na cardiologia e, por isso, de grande importância. No caso apresentado, assim como na maioria dos casos registrados, apenas a descontinuação do uso da medicação é suficiente para melhora do quadro.

## Referências

1. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*. 2002;347:621–622.
2. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and Characteristics of Angioedema Associated With Enalapril. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1637–1642.
3. Agah R, Bandi V, Guntupalli, K. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med*. 1997;23(7):793–796.
4. Agostini A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Safety*. 2001;24(8):599–605.
5. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1173–1175.
6. Dean D, 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(5):1239–1243.
7. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006;5(5):643–649.
8. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschine L et al. Angioedema Associated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use: Outcome After Switching to a Different Treatment. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):910–913.
9. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212–221.