

Rabdomiólise após uso de ácido tranexâmico em paciente portador de angioedema

Rhabdomyolysis after the use of tranexamic acid in a patient with hereditary angioedema

Emilie Karan Maia¹
Fernanda Casares Marcelino²
Fernanda Suelen Jacques Sousa de Assis³
Carmen Déa Ribeiro de Paula⁴

¹ Estudante de Graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

² Médica alergologista do Hospital Regional da Asa Norte-HRAN - SES-DF

³ Médica residente de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB

⁴ Médica dermatologista do Hospital Universitário de Brasília - HUB

RESUMO

O angioedema familiar, desordem genética com produção exacerbada de bradicinina e edema generalizado, tem sintomas diversos que surgem sem nenhum fator causal. O tratamento consiste no uso de medicações de resgate durante as crises e na profilaxia a curto e longo prazo.

Objetivo: relatar o caso de um paciente tratado com ácido tranexâmico, um agente antifibrinolítico, que apresentou elevação de ureia, creatinina e creatina fosfoquinase, recebendo o diagnóstico de injúria renal aguda por rabdomiólise. Após suspensão do medicamento, melhorou a função renal e diminuiu a enzima.

Conclusão: a rabdomiólise é um efeito descrito com o uso do ácido épsilon-aminocaproico, mas não do ácido tranexâmico.

Palavras-chave: Angioedema hereditário; Ácido tranexâmico; Raddomiólise

ABSTRACT

Hereditary angioedema, a genetic disorder with exacerbated bradykinin production and generalized edema, has different symptoms that arise without any causal factor. Treatment consists of the use of rescue medications during crises and short- and long-term prophylaxis.

Objective: to report the case of a patient treated with tranexamic acid, an antifibrinolytic agent, who had elevated urea, creatinine and creatine phosphokinase, receiving the diagnosis of acute kidney injury by rhabdomyolysis. After discontinuing the drug, kidney function improved and the enzyme decreased.

Conclusion: rhabdomyolysis is an effect described with the use of epsilon-aminocaproic acid, but not tranexamic acid.

Keywords: Hereditary angioedema; Tranexamic acid; Rhabdomyolysis

INTRODUÇÃO

O angioedema familiar (AF) é uma doença genética caracterizada por um defeito na C1 esterase (C1-INH), enzima responsável pela produção de bradicinina, principal substância envolvida no desenvolvimento de edemas dérmico e subcutâneo¹. Acomete face, mucosa intestinal, extremidades e laringe¹⁻³. O tratamento se baseia na resolução das crises e na profilaxia a curto e longo prazo, com o uso de agentes inibidores da C1-INH, andrógenos atenuados e agentes antifibrinolíticos^{1,4}. O objetivo deste relato é descrever o caso de um indivíduo com AF que, em uma de suas crises, evoluiu com elevação de enzimas musculares e escórias nitrogenadas após uso de medicação antifibrinolítica.

RELATO DO CASO

Homem, 31 anos, apresenta edema em subcutâneo e episódios recorrentes de dor abdominal desde os 7 anos, além de história familiar positiva para angioedema. Possui várias passagens por serviços de emergência em decorrência de quadros de edema de gravidade variável, sendo tratado, na maioria das vezes, com adrenalina, glicocorticoides e anti-histamínicos (apresentando mínima resposta terapêutica). Já realizou tratamento profilático com Danazol e Oxandrolona, ambos andrógenos. Tem baixa adesão à terapêutica e faz acompanhamento irregular em ambulatório especializado de Alergologia. Apresentou várias crises graves durante a doença, com edema de laringe, intubação orotraqueal e traqueostomia em três episódios.

A crise atual não foi associada a fator desencadeante e inicialmente foi tratada com Icatibanto (antagonista do receptor B2 da Bradicininina) e ácido tranexâmico (antifibrinolítico). Após dois dias, apresentou edema de glote e foi transferido para unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de Brasília (HUB), onde foi realizada intubação orotraqueal, administração de plasma fresco e manutenção do ácido tranexâmico. Evoluiu com elevação de creatina fosfoquinase (CPK), até 7455 U/L, creatinina sérica, até 2,4 mg/dl, oligúria e acidose metabólica, com pH 7,28 e BE -3,4. Após suspensão do ácido tranexâmico e hidratação vigorosa, recebeu alta da UTI com CPK em 227 U/L e creatinina em 0,9 mg/dl.

DISCUSSÃO

O angioedema familiar (AF) é uma enfermidade genética de caráter autossômico dominante caracterizada pela ocorrência de edema autolimitado na camada profunda da derme, tecidos subcutâneos e mucosa. Tal manifestação é causada pelo aumento da permeabilidade vascular (1). A doença decorre de uma mutação no gene que codifica o inibidor da C1 esterase (C1-INH), enzima envolvida na produção de bradicinina, principal mediador do angioedema^{4,5}.

Os tipos mais frequentes de AF são AF-I, caracterizado pela não produção do C1-INH e responsável por 85% dos casos, e AF-II, em que há produção inadequada de C1-INH².

A maioria dos portadores de AF apresenta os primeiros sintomas na infância ou adolescência. O padrão clássico se dá pela tríade de inchaço não pruriginoso da pele, dor abdominal e edema de laringe². Pode haver uma fase prodômica, caracterizada por sintomas inespecíficos como labilidade emocional, mialgia, náuseas, fadiga e sintomas gripais¹. O quadro geralmente é autolimitado, durando entre 24 horas e 7 dias; contudo, se houver acometimento da laringe, se caracteriza como uma emergência médica e requer atendimento imediato com possível estabelecimento de via aérea definitiva. Alguns fatores desencadeantes são traumatismo, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, infecções, uso de fármacos (em especial os inibidores da enzima conversora de angiotensina e anticoncepcionais orais) e exposição ao frio. Apesar desses fatores conhecidos, a maioria das crises permanece de etiologia idiopática⁶.

Para a confirmação diagnóstica, deve-se fazer dosagem do nível e da atividade do C1-INH, além da dosagem de C4 (utilizado na produção de C1). No AF-I, tanto o nível quanto a atividade da enzima estão reduzidos; no AF-II, o nível está normal e atividade, diminuída⁵.

O tratamento se baseia na resolução das crises e na profilaxia das mesmas. A profilaxia se divide em curto e longo prazo. No tratamento de ataque, deve-se focar na terapia farmacológica, manejo de vias aéreas e tratamento de suporte, se necessário⁴. Como terapia farmacológica, dispõe-se atualmente de concentrado de C1-INH, do Ecallantide e do Icatibanto¹.

A administração de concentrado de C1-INH humano exógeno (Berinert®) ajuda a substituir o C1-INH disfuncional, promovendo uma regulação na produção de bradicinina e mitigando os sintomas do angioedema³. O C1-INH pode ser utilizado no tratamento de ataque se administrado via endovenosa e na profilaxia a curto prazo se ingerido via oral. É o tratamento de escolha quando há edema de laringe e dor abdominal associados⁶.

O Ecallantide (Kalbitor®) é um inibidor da calicreína bastante utilizado nos Estados Unidos para tratamento das crises, mas ainda não disponível no Brasil⁵. Apesar de sua eficácia comprovada, há relatos de até 3% de reações anafiláticas ao medicamento¹.

O Icatibanto (Firazyr®) é um antagonista seletivo do receptor B2 de bradicinina³. Contrariamente ao Ecallantide, que deve ser administrado apenas em meio intra-hospitalar, o Icatibanto pode ser administrado pelos próprios pacientes visto que seus principais efeitos colaterais - dor no local da aplicação, *rash*, tontura, cefaleia - não oferecem risco à vida⁴.

A profilaxia a curto prazo está indicada antes do contato com possíveis fatores precipitantes do angioedema, como, por exemplo, procedimentos cirúrgicos ou odontológicos³. Para estas situações, podem-se utilizar o C1-INH sintético ou andrógenos (Danazol e Oxandrolona). Acredita-se que os andrógenos promovam um estímulo à produção de C1-INH.

Andrógenos e agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaproico e ácido tranexâmico) não têm seu uso preconizado nas crises pelo seu longo tempo de início, mas podem ser utilizados com o objetivo não de tratar os sintomas, e sim de impedir sua progressão¹.

A profilaxia a longo prazo tem por objetivo reduzir a frequência e gravidade das crises e está indicada para pessoas que apresentam duas ou mais crises por mês, com envolvimento recorrente da laringe e para aqueles em que a terapia de ataque não promove remissão total dos sintomas^{1,3,5}. Três são as opções preconizadas: andrógenos atenuados, antifibrinolíticos e C1-INH sintético. Os antifibrinolíticos são eficazes na prevenção de crises de AF em apenas um terço dos casos¹. O ácido tranexâmico possui início de ação mais rápido, melhor to-

lerabilidade e menos efeitos colaterais que o ácido épsilon-aminocaproico (AEAC). O mecanismo de ação não é bem descrito, é considerado a terapia de escolha principalmente se o C1-INH não está disponível^{1,4}. Alguns efeitos colaterais relacionados ao AEAC, mas pouco explicados são mialgia, fraqueza muscular, elevação de CPK, rabdomiólise, hipotensão e fadiga. Tais efeitos foram observados quando em uso prolongado do AEAC⁷. A rabdomiólise decorre da lesão extensa à célula muscular, com liberação de seus componentes, como mioglobina, creatinina e CPK. A mioglobina é a responsável pela lesão renal, pois, ao interagir com a proteína de Tamm-Horsfall, forma cilindros intratubulares que se depositam no túbulo distal, reduzindo o fluxo renal e, conseqüentemente, a filtração glomerular⁸. Com relação ao ácido tranexâmico, os principais efeitos adversos relatados foram gastrintestinais como dispepsia, diarreia e náuseas^{7,9}.

A particularidade do relato está no desenvolvimento de rabdomiólise, diagnosticada pela concentração sérica de CPK acima de 500-1000UI/ml¹⁰ após uso de ácido tranexâmico. A complicação citada acima, além de pouco explorada pela literatura, também é rara quando associada a esse agente antifibrinolítico específico.

CONCLUSÃO

O AF é desconhecido e subdiagnosticado por muitos profissionais. Os doentes permanecem um longo período sem a terapêutica adequada, o que acentua a morbidade da doença. Os portadores chegam a consultar em média 4,4 médicos até terem o diagnóstico definitivo^{1,5}. Apesar de ser uma minoria de casos de angioedema, possuem um tratamento diferenciado das outras etiologias de edemas de tecido subcutâneo; portanto, os médicos precisam tomar conhecimento acerca do quadro clínico e dos exames solicitados a fim de se chegar ao diagnóstico de AF. Esta doença reduz de forma significativa a qualidade de vida de quem a possui. O tratamento adequado pode minimizar este impacto¹.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não haver conflito de interesses

REFERÊNCIAS

1. Ferraro MF, Ferriani MPL, França AT, Fusaro G, Garcia JFB, Komninakis S, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1:23–48.
2. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema : New Findings Concerning Symptoms , Affected Organs , and Course. *Am J Med*. 2006;119:267–74.
3. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018;14(s2):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0288-z>
4. Lumry WR. Current and Emerging Therapies to Prevent Hereditary Angioedema Attacks. *Am J Manag Care*. 2017;24(14):299–307.
5. Maurer M, Maferl M, Ansotegui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(December 2017):1575–96.
6. Martins S, Salgado M, Raposo F, Pinto D, Martinho I, Araújo R. Angioedema recorrente – caso clínico. *Rev Pediatr do Cent Hosp do Porto*. 2014;XXIII(1):21–4.

7. Valle SOR, França AT, Campos RA, Grumach AS. Angioedema hereditário. *Rev bras alerg imunopatol.* 2010;33(3):80–7.
8. Cabral GG, Monice LM, Machado LRD, Caldeira LML, Silva LR e, Couto H de A. Insuficiência renal aguda devido à rabdomiólise. *Acta Biomed Bras.* 2012;3(2):42–7.
9. Dunn CJ, Goa KL. A Review of its Use in Surgery and Other Indications. *ADIS DRUG Eval.* 1999;57(6):1005–32.
10. Neto MP, Gonçalves RV, Machado CJ, Resende V. Fatores associados à variação da creatina fosfoquinase (CPK) em pacientes vítimas de trauma, submetidos à “Onda Vermelha”, com evolução à rabdomiólise. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(2):1–9.