



Cuidado pré-natal de paciente com angioedema hereditário

Prenatal care of angioedema patient

Atención prenatal de pacientes con angioedema

Juliana Barroso Zimmermann³, Ana Clara Martins Quirino¹, Isabella Gonçalves Oliveira¹, Marina Méscolin Reis de Paula¹, Júlia Camargos Silva¹.

RESUMO

Objetivo: Discutir a profilaxia com inibidor de C1 (C1-INH) por via endovenosa, antes da indução anestésica para o parto em gestantes, para evitar crises do angioedema hereditário (AEH) tipo III. **Detalhamento de caso:** Primigesta, 33 anos, relata história de edema facial desfigurante, recorrente com surgimento após a adolescência. No primeiro trimestre evoluiu sem crises e as ultrassonografias apresentaram resultados morfológicamente normais até o segundo trimestre. No terceiro trimestre apresentou crescimento intrauterino restrito tardio (CIUR tardio) identificando no feto o peso percentil 3 e com o doppler da cerebral média no limite inferior da normalidade. Realizou-se cesariana, com prescrição do C1-INH antes da indução anestésica. O parto transcorreu bem, a paciente e o bebê receberam alta após 48 horas de internação. Nos exames identificaram C4 no limite inferior da normalidade, com C3 normal e C1 normal. A classificação da paciente foi AEH tipo III e ela segue em controle e mantém-se assintomática. **Considerações finais:** A grande preocupação do angioedema hereditário tipo III é que em geral, as dosagens de complemento podem estar normais em pacientes assintomáticos e pode apresentar como gatilho o estresse e trauma. Portanto, a profilaxia com C1-INH por via endovenosa, antes da indução anestésica, pode mostrar-se importante estratégia para o controle das crises.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, Gravidez, Pré-natal.

ABSTRACT

Objective: Discuss an intravenous C1 prophylaxis inhibitor (C1-INH) before induction of anesthesia for childbirth in pregnant women, to avoid attacks of hereditary angioedema (HAE) type III. **Case details:** Primigravid, 33 years old, reports a history of disfiguring facial edema, recurrent with onset after adolescence. In the first trimester it evolved without crises and, as ultrasounds, the results were morphologically normal until the second trimester. In the third trimester, he presented late restricted intrauterine growth (late IUGR) identifying the 3rd percentile of weight in the fetus and with mean cerebral Doppler at the lower limit of normality. Cesarean section was performed, with C1-INH prescription before anesthetic induction. The delivery went well, one patient and the baby was discharged after 48 hours of hospitalization. No exam identified C4 at the lower limit of normality, with C3 normal and C1 normal. The patient's classification was HAE type III and she remains in control and remains asymptomatic. **Final considerations:** The major concern of hereditary type III angioedema is that, in general, complement dosages can be normal in asymptomatic patients and can trigger stress and trauma. Therefore, intravenous prophylaxis with C1-INH, before anesthetic induction, may prove important strategy for crisis control.

Keywords: Hereditary angioedema, Pregnancy, Prenatal care.

¹ Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/FUNJOBE), Barbacena - MG.

² Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC), Ubá – MG.

³ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora - MG.

⁴ Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH), Belo Horizonte – MG.

RESUMEN

Objetivo: Discutir la profilaxis con inhibidor de C1 intravenoso (C1-INH) antes de la inducción de la anestesia para el parto en mujeres embarazadas, para evitar ataques de angioedema hereditario (AEH) tipo III. **Detalles del caso:** Primigesta de 33 años, que refiere antecedentes de edema facial desfigurante, recurrente con inicio después de la adolescencia. En el primer trimestre evolucionó sin crisis y las ecografías mostraron resultados morfológicamente normales hasta el segundo trimestre. En el tercer trimestre presentó crecimiento intrauterino tardío restringido (RCIU tardío) identificando el peso del percentil 3 en el feto y con Doppler cerebral medio en el límite inferior de la normalidad. Se realizó cesárea con prescripción de C1-INH antes de la inducción anestésica. El parto fue bien, la paciente y el bebé fueron dados de alta a las 48 horas de hospitalización. Las pruebas identificaron C4 en el límite inferior de normalidad, con C3 normal y C1 normal. La paciente fue clasificada como AEH tipo III y permanece bajo control y asintomática. **Consideraciones finales:** La principal preocupación del angioedema hereditario tipo III es que, en general, las dosis de complemento pueden ser normales en pacientes asintomáticos y pueden desencadenar estrés y trauma. Por tanto, la profilaxis intravenosa con C1-INH, antes de la inducción anestésica, puede resultar importante para el control de crisis.

Palabras clave: Angioedema hereditario, Embarazo, Atención prenatal.

INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética com transmissão autossômica dominante que apresenta como característica crises súbitas, com edema localizado, não inflamatório e limitado na pele e nas mucosas, mas com gravidade variável (ESTEVENS TMRN, et al., 2020; SERPA FS, et al., 2021). É uma doença rara, potencialmente fatal e subdiagnosticada, cujas crises acometem a derme e o subcutâneo, órgãos internos, principalmente o trato gastrointestinal e as vias aéreas superiores, sendo o edema de laringe o desfecho mais grave (SERPA FS, et al., 2021; BELLANTI JA e SETTIPANE RA, 2018).

Os ataques de AEH podem simular anafilaxia, mas não respondem à adrenalina, anti-histamínicos ou corticóides e podem se apresentar como dor abdominal aguda e serem confundidos com condições como apendicite. Os ataques abdominais de AEH podem ser difíceis de diferenciar de outras complicações da gravidez, mas o líquido peritoneal livre e o edema dentro da parede intestinal na ultrassonografia são sugestivos de AEH (JAKES AD, et al., 2021).

Quando não tratadas, as crises resultam em asfixia, podendo levar à óbito. Resulta em ataques aleatórios e muitas vezes imprevisíveis e estão associados a prejuízo funcional significativo, diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e mortalidade. Cuidar de pacientes com AEH pode ser desafiador devido à complexidade dessa doença (BETSCHER S, et al., 2019).

Em geral, ocorre pela diminuição plasmática ou alteração funcional do inibidor de C1 do complemento (C1-INH), que é uma proteína responsável pela inibição de C1. Sem a adequada inibição, a ativação do sistema do complemento encontra-se exacerbada, havendo aumento da bradicinina e conseqüentemente maior permeabilidade vascular, vasodilatação e contração do músculo liso não vascular, com conseqüente edema (SERPA FS, et al., 2021; GRIVCHEVA-PANOVSKA V e GIANNETTI B, 2020).

Existem três subtipos de AEH. O tipo I acomete 85% dos pacientes e está associado aos baixos níveis de C1. O tipo II apesar dos níveis normais de C1, a função está prejudicada e o tipo III apresenta os níveis e a funcionalidade normais, mas com mutações não conhecidas e é mais frequente nas mulheres. O reconhecimento e a diferenciação etiológicas na patogênese são essenciais para um tratamento adequado (SERPA FS, et al., 2021).

O AEH com inibidor de C1 normal (HAE-nC1-INH) foi identificado como um angioedema mediado por bradicinina. Os estrogênios são um dos principais fatores desencadeantes. Estudo com 45 gestações ocorridas em 26 pacientes HAE-nC1-INH verificou-se que o aborto espontâneo foi relatado em 8/45 (17,8%) gestações, o início das crises antes da gravidez em 18/26 pacientes; durante a gravidez em 26/02; e após a gravidez em 26/06. As crises de AEH ocorreram em 24/37 gestações (64,7%) sendo no 1º trimestre em 41,7%; no 2º trimestre em 12,5% e no 3º trimestre em 20,8% (GABRIEL N, et al., 2022).

A negligência no diagnóstico AEH contribui para a alta morbimortalidade, principalmente com o tratamento inadequado (GARCIA JFB, et al., 2018). Atualmente existem terapias que podem ser feitas em determinada situação (terapia sob demanda) ou até a longo prazo, o que possibilita a melhoria da qualidade de vida das pacientes. Não se pode negar que os ataques, a frequência, a incerteza de sua ocorrência, muitas vezes, determinem depressão, ansiedade e outras comorbidades. Sendo assim, a tomada de decisão deve ser compartilhada entre médicos e pacientes.

Estudo com pacientes com AEH tipo I ou II identificou melhoria na qualidade de vida com uso de tratamento prolongado, quando comparados com o tratamento sob demanda; além disso, os custos diretos por paciente/ano associados ao tratamento sob demanda totalizaram US\$ 363.795, com custos socioeconômicos indiretos adicionais de US\$ 52.576 por paciente/ano. Esses aspectos devem ser considerados por médicos e pacientes em suas conversas de tomada de decisão compartilhada enquanto consideram as opções terapêuticas (CASTALDO AJ, et al., 2021; BELLANTI JA, et al., 2021).

O trauma é reconhecido como um gatilho para os quadros agudos de AEH. A gravidez tem uma influência variável na expressão clínica do AEH e a frequência das crises é imprevisível, podendo atenuar ou agravar e, portanto, controlar pacientes grávidas é um desafio (VALENCIA RM, et al., 2019; SATOMURA A, et al., 2018). Diante disso, é importante ressaltar que o conhecimento por parte dos profissionais da saúde quanto ao diagnóstico e manejo desses pacientes evita cirurgias desnecessárias e, principalmente, desfechos fatais (SERPA FS, et al., 2020).

Baseado no exposto, os autores relatam caso de AEH em gestante em regime de pré-natal de alto risco, onde se realizou a profilaxia no parto, mantendo a paciente sem crises e sem medicação de longo prazo.

DETALHAMENTO DO CASO

Trata-se de um relato de caso que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Barbacena sob CAAE 44488121.9.0000.8307 e parecer 4.600.755. A paciente referida é uma gestante, de 33 anos, G1P0A0, com história de edema importante na face, desfigurante, não associado a prurido ou a lesões urticariformes. As crises ocorreram em vários momentos, mas a primeira ocorreu após a adolescência, sem fatores considerados gatilhos.

Negou melhora como o uso de corticóides ou anti-histamínicos. Em sua história familiar, a mãe já havia apresentado quadro semelhante durante a gravidez que após o parto manteve-se em total remissão. Informa que prima de primeiro grau apresentou o mesmo quadro durante a gestação e apresentou episódios recorrentes após esse período, tais como a paciente, que já foi internada várias vezes pelo mesmo quadro clínico.

A paciente na atualidade se encontra em remissão há um ano e meio, mas por preocupação optou por fazer pré-natal de alto risco. No primeiro trimestre de gravidez ela apresentou evolução satisfatória, sem qualquer crise. As ultrassonografias de primeiro e segundo trimestre foram normais.

Entretanto, no terceiro trimestre evoluiu com crescimento intrauterino restrito (CIUR). Os exames laboratoriais da propedêutica pré-natal habitual não mostraram alterações. Com 37 semanas, o feto foi identificado com peso no percentil 3 e doppler da cerebral média no limite inferior da normalidade, caracterizando CIUR tardio.

A cesariana foi realizada com a prescrição do C1-INH antes na indução anestésica, feito por via endovenosa, pelo anestesista, sendo o procedimento anestésico realizado uma hora após a medicação. A cesariana transcorreu sem anormalidades e a paciente recebeu alta após 48 horas de internação.

O recém-nascido ficou em boas condições e recebeu alta com a mãe. A pós 30 dias do parto, realizou-se exames de complemento para controle e identificaram-se C4 no limite inferior da normalidade, com C3 normal e C1 normal. A classificação da paciente proposta ficou entre os tipos II ou III, conforme (**Tabela 1**). Até o momento, a paciente segue em controle e mantém-se assintomática, sem qualquer uso de medicação para controle do angioedema.

Figura 1 - Manifestação clínica em paciente com angioedema hereditário.



Fonte: Zimmermann JB, et al., 2024.

Tabela 1 – Classificação dos tipos de angioedema hereditário.

Tipo	Defeito
I: Quantitativo	Diminuição da síntese do inibidor de C1
II: Funcional / qualitativo	Diminuição da função do inibidor de C1
III: Sem deficiência de C1-INH	Níveis e função do inibidor de C1 normais A - Dependente de estrógeno ou associado ao estrógeno B - Mutação do Fator XII (fator de Hageman) C - Idiopático

Fonte: Zimmermann JB, et al., 2024.

DISCUSSÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante rara causada por uma alteração no inibidor C1, seja quantitativamente ou funcionalmente, mas também pode ocorrer com os níveis de inibidor C1 normais, onde a história familiar passa a ser importante. Na história familiar identificou-se inicialmente mãe e prima com quadro clínico semelhante, sendo que a maior frequência de crises foi identificada na própria paciente. O edema desfigurante ocorre pela exacerbação de bradicinina que aumenta da permeabilidade vascular com consequente vasodilatação (RODRIGUES C, et al., 2018; AYGÖREN-PÜRSÜN E e BORK K, 2019). A fisiopatologia do AEH com inibidor de C1 normal (HAE-nC1-INH) é um grupo muito raro de doenças.

São conhecidos seis tipos de HAE-nC1-INH com base nas mutações identificadas, mas em muitos casos nenhuma mutação genética pode ser encontrada, e a patogênese ainda precisa ser caracterizada em detalhes. Entretanto, existem evidências de que a bradicinina pode desempenhar um papel importante na maioria dos tipos de HAE-nC1-INH (MAURER M, et al., 2021). Em relação à epidemiologia, sua prevalência é estimada em aproximadamente 1:60.000 habitantes (SCHOFFL C, et al., 2019). Entretanto, as mulheres são mais afetadas no tipo III. Na história familiar dessa paciente, todos os acometidos eram mulheres.

Em relação a idade que as crises começam existe uma variabilidade, mas para a maioria dos pacientes, a doença se apresenta pela primeira vez na infância ou adolescência, sendo que a frequência dos ataques geralmente aumenta após a puberdade (FARKAS H, et al., 2020). Esses dados são compatíveis com a história da paciente, que apresentou início do quadro após a adolescência, com várias crises desde esse período.

Considerando os tipos de AHE presentes na **Tabela 1**, a paciente foi classificada como tipo II, embora o tipo III não possa ser descartado. Neste último caso, as dosagens de complemento podem estar normais.

Entretanto, a característica mais importante do tipo III é a história pessoal e familiar da doença e sua maior frequência no sexo feminino (hormônio estrógeno), por isso, a piora após a adolescência. No tipo II, a dosagem pode estar normal, mas a função normal, o que explicaria a boa resposta ao uso do inibidor C1 na indução anestésica.

As crises podem provocar edema subcutâneo e submucoso, podendo atingir principalmente as extremidades, face, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. São autolimitados, durando de dois a cinco dias, e variam em gravidade desde edema cutâneo incômodo à edema das vias aéreas superiores com asfixia e óbito (BRUCE Z e FARKAS F, 2020; KAZANDJIEVA J e CHRISTOFF G, 2019). A paciente em questão apresentou vários episódios de crises antes da gravidez, sendo necessária internação e o uso de anti-histamínicos e corticosteroides que não melhoravam o quadro clínico.

A verdade é que este processo pode ser ainda mais acentuado quando acomete as gestantes, já que as variações hormonais podem exacerbar as crises de AEH. Acredita-se que por ação estrogênica, há consumo excessivo da C1, o que gera aumento de bradicinina e calicreína, por consequência, aumento na permeabilidade vascular e vasodilatação (ESTEVENS TMRN, et al., 2020). Ou seja, a gravidez é fator predisponente ao edema e vasodilatação e quando associada ao fator hereditário, os riscos maternos e fetais são majorados (RODRIGUES C, et al., 2018).

Outro aspecto que pode afetar a frequência e gravidade das crises durante a gravidez é a idade em que os primeiros sintomas do AEH aparecem. Estudos apontam que mulheres que tiveram sua primeira crise antes dos 8 anos de idade apresentam um número significativamente maior de crises durante a gravidez (HAKL R, et al., 2018; SOSA E, et al., 2019). Esses aspectos são importantes, já que a paciente apresentou a primeira crise após a adolescência o que pode ter auxiliado a mantê-la sem crises durante a gravidez e no pós-parto.

Recente estudo com 45 gestantes com diagnóstico de angioedema hereditário identificou que Início das crises antes da gravidez em 18 de um total de 26 pacientes (18/26), durante a gravidez em 02 de um total de 26 (2/26) e após a gravidez em 06, de um total de 26 pacientes (06/26). As crises de AEH ocorreram em 24/37 gestações (64,7%), sendo no primeiro trimestre em 41,7%; no segundo trimestre em 12,5% e no terceiro trimestre em 20,8% (GABRIEL N, et al., 2022). Apesar do bom acompanhamento pré-natal, o parto era um desafio, pois o trauma é um dos fatores predisponentes para uma crise aguda de AEH.

Realizou-se cesariana, considerando as condições fetais e ministrou-se a profilaxia para AEH. Atualmente, existem vários grupos de drogas disponíveis para essa abordagem. No Brasil, dispomos do pdC1-INH (Berinert®) e do icatibanto (Firazyr®) (SERPA FS, et al., 2020; MORAES CGFB, et al., 2020). Optamos pelo uso do pdC1-INH que foi realizado uma hora antes da indução anestésica (RODRIGUES C, et al., 2018; GARCIA JFB, et al., 2018). A cirurgia foi realizada após 1 hora do início da medicação, com incisão de Pfannenstiel e duração de trinta minutos. Não houve intercorrências.

Segundo Chair II, et al. (2021) o concentrado de inibidor de C1 derivado do plasma é seguro e eficaz como tratamento para ataques e como terapia preventiva na gravidez. Com reconhecimento e tratamento médico adequado, a maioria das pacientes terá gravidez e parto bem-sucedidos. O tratamento de pacientes com AEH com o intuito de minimizar o consequente risco de angioedema durante situações de exposição em que há um risco aumentado de um ataque, é referido como profilaxia de curto prazo, às vezes chamada de profilaxia situacional. É bem reconhecido que o trauma cirúrgico, cirurgia dentária e outras intervenções associadas ao impacto mecânico (intubação endotraqueal, broncoscopia) podem precipitar angioedema próximo o local da intervenção.

O angioedema associado a esses procedimentos geralmente ocorre em 48 horas. Após a extração dentária, mais de um terço dos pacientes sem profilaxia pré-procedimento podem desenvolver angioedema local, e 50% dos inchaços ocorrem dentro 10 h, e 75% começam dentro de 24 h. Por isso, optamos pelo uso da profilaxia e os resultados foram considerados bons, já eu não houve crise deflagrada pelo trauma. Recente publicação, recomenda o tratamento profilático de curto prazo antes de procedimentos médicos, cirúrgicos ou

odontológicos, entretanto, destaca-se a importância do julgamento clínico especializado e individualizado (MAURER M, et al., 2021).

Desta forma, pode-se dizer que a profilaxia pré-procedimento na gravidez é recomendada, de preferência com C1-INH, para intervenções que apresentam risco de ataques (biópsia de vilos coriais, amniocentese, curetagem uterina). Outra possibilidade, é a disponibilidade do C1-INH para que seja administrado imediatamente no início de um ataque.

É recomendado que o parto seja em ambiente hospitalar, mas poucas mulheres desenvolvem angioedema durante o trabalho de parto e parto. Portanto, a administração rotineira de profilaxia pré-procedimento antes do parto natural sem complicações não é obrigatória, mas o concentrado C1-INH deve estar disponível. Por outro lado, quando houver ataques recorrentes durante o terceiro trimestre, a profilaxia deve ser realizada.

Além disso, a profilaxia pré-procedimento com C1-INH é recomendada antes de uma cesariana. A intubação deve ser evitada sempre que possível. Se for planejada, a profilaxia é obrigatória. Neste caso, optou-se pela profilaxia considerando o tipo de parto, cesariana. Outras profilaxias podem ser realizadas, mas considerado a eficácia e segurança, utilizou-se o C1-INH (MAURER M, et al., 2021).

Estudo realizado por Triggianese P, et al. (2022) com 168 gestações de 87 mulheres verificou que as crianças expostas a pdC1INH (n = 45) não mostraram diferenças em comparação com as não expostas (n = 99) nos resultados neonatais de curto prazo.

A melhora do angioedema é geralmente observada em 60 minutos após uso da medicação, mas a resolução total do inchaço estabelecido pode levar várias horas. Se C1INH ou icatibant não estiver disponível, pode ser usado a transfusão de plasma, mas são considerados de menor eficácia e estão associados a um risco de piora transitória dos sintomas, tromboembolismo venoso e transmissão viral. O ácido tranexâmico tem um papel na profilaxia, mas pouco benefício para o tratamento de episódios agudos (JAKES AD, et al., 2021).

A paciente evoluiu sem alterações e o recém-nascido também. Ambos receberam alta juntos, após 48h de internação. Apesar da ausência de crises na gravidez, identificou-se CIUR tardio. Há relatos na literatura de perda gestacional em pacientes com angioedema hereditário (GABRIEL N, et al., 2022), bem como de comprometimento fetal durante as crises, tendo o feto apresentado edema intraútero (GRIVCHEVA-PANOVSKA V e GIANNETTI B, 2020).

Entretanto, a paciente manteve-se bem controlada, sem crises até o momento e sem necessidade de terapia de longo prazo. É importante salientar que no AEH as dosagens de complemento podem estar normais. O gatilho para as crises está associado ao estresse e trauma o que pode ocorrer no momento do parto por cesárea. Portanto, a profilaxia com C1-INH por via endovenosa, antes da indução anestésica, pode ser de grande auxílio, evitando crises. Além disso, é necessário um bom controle pré-natal, a fim de evitar comprometimento fetal, já que há relato de perda gestacional nessas pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento à médica anestesista Larissa Ladeira pela sua ajuda na condução do caso e pela sua dedicação integral às pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AYGÖREN-PÜRSÜN E e BORK K. Hereditary angioedema. *Internist (Berl)*, 2019; 60(9): 987-995.
2. BELLANTI JA e SETTIPANE RA. Hereditary angioedema revisited. *Allergy Asthma Proc*, 2018; 39(5): 329-331.
3. BELLANTI JA, et al. Hereditary angioedema again revisited. *Allergy Asthma Proc.*, 2021; 42(2): 105-107.
4. BETSCHEL S, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2019; 25(15): 72.

5. BRUCE Z e FARKAS H, et. al. Hereditary angioedema: Acute treatment of angioedema attacks. *UpToDate*, 2021; 7:739.
6. CHAIR II, et al. Hereditary Angioedema in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.*, 2021; 76(9): 566-574.
7. CASTALDO AJ, et al. Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42: 108–118.
8. ESTEVENS TMRN, et al. Abordagem perioperatória de grávida com angioedema hereditário submetida a cesariana: relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2020; 70(1): 48-50.
9. FARKAS H, et al. Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020; 8: 2379.
10. GABRIEL N, et al. Pregnancy in Patients With Hereditary Angioedema and Normal C1 Inhibitor. *Front Allergy*, 2022.
11. GARCIA JFB, et al. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018; 6(4): 1406-1408.
12. GRIVCHEVA-PANOVSKA V e GIANNETTI B. Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the mother and Fetus. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020; 4(5): 595-600.
13. HAKL R, et al. Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. *Journal of Clinical Immunology*, 2018; 38: 810-815.
14. JAKES AD, et al. A Case report: Hereditary angioedema in pregnancy. *Obstet Med*, 2021; 14(3): 177-80
15. KAZANDJIEVA J e CHRISTOFF G. Angioedema as a systemic disease. *Clinics in Dermatology*, 2019; 37 (6): 636-643.
16. MAURER Me MAGERI M. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 2022; 31.
17. MORAES CGFB, et al. Profilaxia de curto prazo para o parto em grávidas com angioedema hereditário com inibidor de C1 normal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2020; 42 (12): 845-848.
18. RODRIGUES C, et al. Abordagem perioperatória de doentes com angioedema hereditário. *Rev Soc Port Anesthesiol.* 2018; 27: 70-7.
19. SATOMURA A, et al. Comparison of the Frequency of Angioedema Attack, before and during Pregnancy, in a Patient with Type I Hereditary Angioedema. *Intern Med*, 2018; 57(5): 751-755.
20. SCHOFFL C, et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2019; 17(4): 416-423.
21. SERPA FS, et. al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department. *Einstein*, 2021; 19: 1-10.
22. SOSA E, et al. Angioedema hereditario. Acerca de un caso clínico. *Revista Médica del Uruguay*, 2019; 35 (2): 163-175.
23. TRIGGIANESE P, et al. Pregnancy in women with Hereditary Angioedema due to C1-inhibitor deficiency: Results from the ITACA cohort study on outcome of mothers and children with in utero exposure to plasma-derived C1-inhibitor. *Front Med (Lausanne)*, 2022; 14(9): 930403.
24. VALENCIA RM, et al. C1-INH concentrate for prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019; 7(2): 754.