



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Angioedema pós-operatório induzido por inibidor da enzima conversora da angiotensina: relato de caso



Flora Margarida Barra Bisinotto ^{a,*}, Beatrice Cavalcanti Seabra ^a,
Fernando B. Prata Lóes ^a, Laura Bisinotto Martins ^a e Luciano Alves Matias da Silveira ^b

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Hospital de Clínicas, Uberaba, MG, Brasil

^b Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Hospital de Clínicas, Disciplina de Anestesiologia do CET/SBA, Uberaba, MG, Brasil

Recebido em 8 de dezembro de 2018; aceito em 14 de janeiro de 2019

Disponível na Internet em 14 de setembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Angioedema;
Bradicinina;
Maleato de enalapril;
Enzima conversora da angiotensina;
Inibidoras da enzima conversora da angiotensina

Resumo

Justificativa e objetivos: O angioedema é uma condição potencialmente fatal que pode surgir em qualquer momento no perioperatório. Pode decorrer da liberação de histamina, em uma reação de hipersensibilidade a drogas ou ser desencadeado pela bradicinina, em reações não alérgicas, de etiologia hereditária ou adquirida. O objetivo desse relato é descrever um caso de angioedema, no pós-operatório imediato, em um paciente em uso de medicação anti-hipertensiva da classe dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Relato de caso: Paciente de 67 anos, masculino, negro, hipertenso e em uso do maleato de enalapril, foi submetido a cirurgia ortopédica de ombro sob anestesia geral associada a bloqueio do plexo braquial. O procedimento durou 3 horas, sem intercorrências. Após a alta da sala de recuperação pós-anestésica, apresentou angioedema com grave comprometimento das vias aéreas. Tentou-se fazer intubação traqueal, mas foi impossível devido ao edema que acometia os lábios, a língua e região orofaríngea. Fez-se a cricotireoidostomia de emergência. O aparecimento do angioedema não apresentou relação causal com a administração de qualquer medicação, não houve manifestações cutâneas e também não respondeu à terapêutica para reação de hipersensibilidade a drogas, como anti-histamínicos, corticoide e adrenalina. Foi considerado como mediado pela bradicinina, pois o paciente já havia apresentado dois episódios semelhantes e estava em uso regular de medicação (enalapril). A evolução foi satisfatória.

Conclusão: O angioedema é uma condição potencialmente fatal quando atinge as vias aéreas e deve ser de conhecimento do anestesiolista e dos médicos que trabalham nos setores de emergência.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: florabisinotto@gmail.com (F.M. Bisinotto).

KEYWORDS

Angioedema;
Bradykinin;
Enalapril maleate;
Angiotensin-
converting enzyme;
Angiotensin-
converting enzyme
inhibitors

Postoperative angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor: case report**Abstract**

Background and objectives: Angioedema is a potentially fatal condition that may occur at any time in the perioperative period. It may result from histamine release, hypersensitivity reaction to drugs, or be triggered by bradykinin, in non-allergic reactions of hereditary or acquired etiology. The aim of this report is to report a case of angioedema in the early postoperative period in a patient on antihypertensive medication involving angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Case report: A 67-year-old male, Afro-descendant, hypertensive, and taken enalapril maleate underwent orthopedic shoulder surgery under general anesthesia combined with brachial plexus block. The procedure lasted 3 hours uneventfully. After discharge from the post-anesthesia care unit, the patient presented with angioedema and severe airway impairment. Tracheal intubation was attempted but it was impossible due to edema affecting the lips, tongue, and oropharyngeal region. Emergency cricothyroidotomy was performed. The onset of angioedema had no causal relationship with the administration of any medication; there were no cutaneous manifestations and also not response to therapy for hypersensitivity reaction to drugs, such as antihistamines, corticoid, and adrenaline. It was considered to be mediated by bradykinin, as the patient had already had two similar episodes and was on regular medication (enalapril). The evolution was satisfactory.

Conclusion: Angioedema is a potentially fatal condition when it affects the airway, and should be recognized by anesthesiologists and physicians working in the emergency departments.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O angioedema refere-se a episódios abruptos de edema que acomete a camada dérmica profunda da pele e o tecido subcutâneo. Pode envolver os lábios, a face, o pescoço e as extremidades. Também pode ocorrer no tecido submucoso de vários órgãos, principalmente o intestino delgado.^{1,2} O envolvimento da laringe pode ser fatal, enquanto que o angioedema intestinal pode ser muito doloroso e imitar um abdome agudo. O edema não é depressível e não há eritema e tem preferência por áreas onde a pele é mais frouxa (especialmente a face e a genitália) e raramente há prurido. Acredita-se que os capilares subcutâneos ou submucosos e as vênulas pós-capilares desenvolvam uma permeabilidade aumentada como resultado da presença de mediadores vasoativos, como histamina, bradicinina, prostaglandinas e proteases.² Esse aumento da permeabilidade é rápido e causa extravasamento local de plasma o que resulta em edema. O angioedema mediado pela bradicinina pode ocorrer em doentes com angioedema hereditário (AHE) ou angioedema adquirido (AAE), como em pacientes em uso de drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina (IECAs).¹⁻⁶

O angioedema é de particular importância para o anestesista, pois pode se apresentar em qualquer momento do período perioperatório e rapidamente se tornar uma ameaça à vida porque pode envolver a mucosa das vias aéreas superiores, levar a seu comprometimento e resultar em asfixia.¹

O objetivo do presente estudo é relatar o caso de um paciente que apresentou angioedema de vias aéreas, devido ao uso de medicação anti-hipertensiva da classe dos IECAs, que resultou em graves consequências.

Consentimento para a publicação: o paciente deu permissão por escrito para os autores publicarem o presente caso.

Relato de caso

Paciente de 67 anos masculino, 80 kg, etnia negra, programado para cirurgia de urgência no ombro direito. Apresentava como comorbidade hipertensão arterial em tratamento com maleato de enalapril 20 mg duas vezes ao dia. Referiu como hábitos sociais o tabagismo e o etilismo. Negou alergia e também procedimento cirúrgico anterior. Ao exame físico apresentava-se clinicamente estável. Vias aéreas sem testes preditivos de intubação difícil. Nos exames laboratoriais apresentou-se anêmico com hemoglobina igual a 7,9 g.dL⁻¹. Foi feita transfusão sanguínea com duas unidades de concentrado de hemácias, sob orientação da disciplina de clínica médica. O eletrocardiograma não apresentava alterações importantes e o raios X de tórax estava normal. Foi classificado segundo a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) como ASA 2. O paciente foi medicado com maleato de enalapril (20 mg) em horário padrão, deu-se um intervalo de quatro horas antes do horário da cirurgia. Não recebeu medicação pré-anestésica e deu entrada na sala de cirurgia com pressão arterial (PA)



Figura 1 Imagem do paciente 18 horas depois da cricotireoidostomia de urgência. Presença de macroglossia e edema de lábios.

igual a 152/72 mmHg e frequência cardíaca (FC) igual a 77 batimentos por minuto (bpm). Foi monitorado ainda com cardiocópio, oximetria de pulso e capnografia. Foi feita anestesia geral com intubação traqueal e associou-se o bloqueio do plexo braquial por via supraclavicular e guiado por ultrassom. A anestesia geral foi induzida com midazolam (5 mg), fentanil (200 µg), lidocaína (60 mg), propofol (120 mg) e rocurônio (40 mg). O bloqueio do plexo braquial foi feito com ropivacaína 0,375% (150 mg) e foi administrada cefazolina (2 g) antes da incisão cirúrgica. A manutenção da anestesia foi feita com sevoflurano através de vaporizador calibrado, com frações inspiradas que variaram de 2% a 2,5%. A duração do procedimento anestésico-cirúrgico foi de 3h30min. Apresentou como intercorrências, no início da anestesia, episódios de hipotensão arterial tratados com baixas doses de metaraminol. E, próximo ao fim do procedimento (20 min antes do término) houve elevação dos níveis pressóricos, que não foi relacionado à alteração na concentração do anestésico inalatório ou à presença de qualquer outro estímulo fora do campo cirúrgico. A pressão arterial atingiu níveis de 180/120 mmHg. Foram administrados nesse período dipirona (2 g), ondansetrona (8 mg) e hidrocortisona (500 mg). Terminada a cirurgia recebeu atropina (1 mg) e neostigmina (2 mg). O tratamento da hipertensão arterial foi feito com a administração lenta de clonidina venosa (75 µg diluídos em 100 mL de soro fisiológico 0,9%). Ainda em uso dessa, o paciente foi levado para a Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA). A PA permaneceu em torno de 160×100 mmHg e a FC em níveis de 60 bpm durante o período de duas horas de permanência na SRPA, onde recebeu apenas oxigênio sob máscara facial. Com escala de Aldrete e Kroulik igual a 9 e sem queixas, o paciente teve alta para a enfermaria. Cerca de 30 minutos após a admissão, a enfermagem solicitou a presença do médico de plantão na enfermaria porque o paciente apresentava edema de lábios, macroglossia, dificuldade respiratória, com a presença de estridor laríngeo e dificuldade de articular as palavras. Não havia sido administrada medicação após a chegada do paciente à enfermaria, mas o plantonista iniciou tratamento para anafilaxia, com oxigênio sob cateter nasal, hircocortisona venosa e prometazina intramuscular. Ao exame físico apresentava roncospulmonares difusos, PA 170/100 mmHg, FC 88 bpm e saturação periférica de oxigênio (SpO₂) igual a 98%. Evoluiu com progressão do quadro, com piora dos roncospulmonares e ausência de fala, porém manteve

estabilidade hemodinâmica e SpO₂ normal. Recebeu uma sequência de medicamentos que incluíram difenidramina, ranitidina e adrenalina venosas, sem que houvesse melhora com qualquer uma das drogas. O plantonista optou então por fazer a intubação traqueal do paciente após a administração de fentanil (100 µg) e etomidato (20 mg). Mas devido ao edema das vias aéreas não conseguiu fazer a intubação e optou pela cricotireoidostomia de emergência em leito com inserção de uma cânula número 7,0. Sem outras intercorrências o paciente foi levado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e mantido em ventilação controlada mecânica sob sedação. Somente no outro dia, quando o paciente foi levado para a traqueostomia cirúrgica definitiva, é que os anestesíologistas foram informados do episódio ocorrido. O paciente ainda apresentava edema importante na língua e nos lábios (fig. 1). Permaneceu internado por mais sete dias e recebeu alta hospitalar. No contato com parentes do paciente, a filha relatou que ele já havia apresentado quadro semelhante por duas vezes, após ter iniciado o tratamento para a hipertensão arterial, e que ficara internado em um hospital até a resolução do problema. Como o paciente (pai) era alcoólatra, ela não sabia mais detalhes. No retorno ao ambulatório de ortopedia o paciente recebeu encaminhamento para o cardiologista com a orientação da troca da medicação anti-hipertensiva para outra classe diferente daquela dos IECAs.

Discussão

O presente caso ilustra o aparecimento de um quadro de angioedema após a alta do paciente da SRPA, que resultou em risco de hipóxia devido ao grave comprometimento das vias aéreas. Uma abordagem cirúrgica emergencial foi necessária para assegurar a oxigenação do paciente, o que resultou em aumento da morbidade, com internação na UTI, necessidade de novos procedimentos, como punção venosa central e traqueostomia cirúrgica, e prolongamento do tempo de internação hospitalar.

Após o atendimento emergencial a questão seguinte foi a elucidação da etiologia e da fisiopatologia do evento. Como o paciente havia se submetido a anestesia, com bloqueio do plexo braquial associado à anestesia geral, e dessa forma recebido várias medicações, a primeira hipótese a ser aventada foi de que seria uma reação de hipersensibilidade a

drogas (RHD). No entanto, nesse caso houve dificuldade de se detectarem possíveis drogas responsáveis pela reação, pois no momento da manifestação clínica do angioedema não era administrada medicação e a última que o paciente havia recebido tinha cerca de três horas. Dessa forma, a elucidação da causa da reação tornou-se difícil. O diagnóstico causal é necessário para que o paciente seja orientado e não se torne vulnerável, com risco de vida, em outra situação. Para isso alguns conhecimentos são importantes.

Os episódios agudos de angioedema são em sua maioria mediados pela histamina ou pela bradicinina.^{1,4,6} Os histamínicos são de origem alérgica e geralmente ocorrem nas RHD, chamadas reações imediatas.⁶⁻⁸ Essas normalmente surgem em até uma hora após a administração de uma droga, que serve como gatilho, e envolvem mastócitos e/ou basófilos. Usualmente se manifestam em forma de urticária isolada, angioedema, rinite, conjuntivite, broncoespasmo, sintomas intestinais (náuseas, vômitos e diarreia) ou anafilaxia, com ou sem colapso cardiovascular (choque anafilático). Em revisões retrospectivas de RHD no período intraoperatório, os agentes causais mais comumente identificados foram os antibióticos, os bloqueadores neuromusculares, os opioides e o látex.⁹ No entanto, em 53% dos casos de anafilaxia de uma única instituição de grande porte, nenhum agente causador foi encontrado no teste cutâneo de alergia pós-operatório. A maioria dos pacientes apresenta o início dos sintomas minutos após a exposição ao antígeno e esses sintomas geralmente desaparecem após o uso de drogas, como os anti-histamínicos, corticoide e adrenalina.^{2,7,8}

Uma resposta secundária, ou fase tardia, pode ocorrer após uma hora de exposição ao alérgeno e resulta da síntese de leucotrienos, de prostaglandinas e do fator de ativação plaquetário. Essas reações tardias associam-se a sintomas cutâneos variáveis e o seu mecanismo é heterogêneo, embora sejam predominantemente mediadas por células T.^{7,8} Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são as drogas mais comumente relacionadas com essas manifestações tardias.⁷ Neste paciente não foi administrado AINE e também ele não apresentava história de reação alérgica a esses medicamentos. Não houve administração de medicamento por um período de três horas. Dessa forma descartou-se o diagnóstico de RHD, tanto imediata quanto tardia, pela ausência de relação temporal do aparecimento do angioedema e a administração das drogas durante a anestesia. Também pela ausência de manifestações cutâneas de reação alérgica e ausência de resposta à terapêutica instituída (corticoides e anti-histamínicos), o quadro persistindo por mais de 24 horas.

Assim, o paciente apresentou um angioedema não histamínico, e sim mediado pela bradicinina. Esse se caracteriza por não ser pruriginoso e sem erupção cutânea e de início gradual. Altos níveis de bradicinina no plasma podem ser resultado de uma produção acentuada, causada pela ativação do sistema cinina-caliceína ou por uma inibição da sua degradação,^{2,6} de origem hereditária (AEH) ou adquirida (AEA). No AEH há uma história clínica sugestiva. No caso descrito, considerou-se se um AEA relacionado ao uso dos IECAs, pois o paciente estava em uso regular do maleato de enalapril e havia apresentado dois episódios anteriores, após ter iniciado o tratamento para a

hipertensão arterial. Os anti-inflamatórios não esteroidais, em especial a aspirina,⁷ também podem ser implicados na gênese do AEA mediado pela bradicinina, mas o paciente recebeu apenas dipirona e o bloqueio do plexo braquial para analgesia.

Muitos eventos desencadeados por cininas estão relacionados ao uso de drogas que agem através do sistema da angiotensina, como os IECAs.^{1,3,6} As cininas (bradicinina, calidina e Met-Lys-bradicinina) são oligopeptídeos sintetizados no plasma e/ou líquido intersticial a partir da ativação de cininogênios, pela ação das caliceínas. Estão envolvidas em uma série de eventos biológicos, inclusive vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, modulação da dor, contração/relaxamento da musculatura lisa e efeitos na proliferação celular. A bradicinina, um potente vasodilatador, é produzida a partir da clivagem do cininogênio, de alto peso molecular, pela enzima caliceína. A enzima conversora da angiotensina (ECA), também conhecida como cininase II, converte a angiotensina I em angiotensina II e inativa a bradicinina. A angiotensina II tem vários efeitos fisiológicos que contribuem para a gênese da hipertensão arterial, como o aumento da resistência da vascular, a liberação de aldosterona pelo córtex da suprarrenal, de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas e do hormônio antidiurético pela hipófise posterior. Os IECAs são comumente usados para o tratamento de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e outras condições, pelo efeito de redução das concentrações de angiotensina II, mas também levam ao aumento dos níveis de bradicinina. Das três enzimas, chamadas metaloproteínases, que estão primariamente envolvidas na degradação da bradicinina, a ECA (cininase II) é a mais efetiva, em comparação com as outras duas, a aminopeptidase P e a endopeptidase neutra. A bradicinina é metabolizada pela ECA/cininase II no metabólito ativo N-Arg-bradicinina. Aproximadamente metade dos pacientes que apresentaram angioedema induzido por IECA mostraram ter um defeito enzimático na degradação desse metabólito ativo, que na presença de IECA pode resultar em maior aumento da atividade da bradicinina.¹⁰ O mecanismo exato pelo qual os IECAs causam o angioedema não é totalmente compreendido, mas a bradicinina tem demonstrado um papel na patogênese desse evento adverso devido à estimulação dos receptores vasculares chamados B2. A ligação da bradicinina a esses receptores resulta em vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, ocasiona acúmulo de líquido intersticial e angioedema.^{2,3,6} Embora outros mediadores vasculares também possam estar envolvidos.

Desde a aprovação do captopril, para o tratamento da hipertensão arterial, no início dos anos 1980, os agentes da classe dos IECAs, juntamente com os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), têm sido amplamente prescritos chegam a ser usados em cerca de um terço dos pacientes cirúrgicos. No entanto, apenas uma pequena parcela dos pacientes desenvolve o angioedema. Um estudo¹¹ randomizado que contou com a participação de 12.557 pacientes tratados com maleato de enalapril mostrou uma incidência de angioedema de 0,68%. Já Makani et al.⁵ relataram uma incidência de 0,3% de angioedema induzido por IECA em uma metanálise de 26 estudos randomizados com 74.875 pacientes. Embora seja um evento adverso incomum dos IECAs, quando se analisa o grande número de

pacientes tratados com esses medicamentos, eles são responsáveis por um terço dos casos de angioedema atendidos nos serviços de emergência.^{12,13} Pacientes que apresentaram angioedema com um agente da classe dos IECAs tipicamente o terão com todos os outros, porque o angioedema é um evento adverso da classe do medicamento e não uma reação de hipersensibilidade. Assim, o uso de outra classe de anti-hipertensivo deve ser feito naqueles com história de angioedema induzido por IECAs, pois esses são contraindicados. O paciente em questão foi orientado sobre essa conduta. Embora vários estudos tenham relatado angioedema em pacientes após a mudança de um IECA para um BRA, não há uma contraindicação formal da prescrição desses após a interrupção de um IECA que causou essa complicação.

O angioedema induzido por IECA é mais prevalente em pacientes de ascendência africana, secundário a um polimorfismo encontrado no gene da aminopeptidase P, o qual tem um papel essencial no metabolismo dessas drogas.⁶ Também naqueles com mais de 65 anos e em fumantes, características essas encontradas no paciente apresentado. O intervalo de tempo entre o início do tratamento e o desenvolvimento de angioedema é variável. Alguns pacientes podem desenvolver dentro de um dia, 50% apresentam na primeira semana de tratamento, enquanto que em outros pode levar de oito a 10 anos para o angioedema se desenvolver.^{3,6,13} Não há nada que sugira relação com a dose, com o tipo ou com o horário da administração do IECA.⁶ No caso clínico relatado não foi possível identificar a cronologia de aparecimento dos surtos de angioedema que o paciente apresentou, em relação ao início do tratamento com maleato de enalapril, mas surgiram depois do início do tratamento para a hipertensão arterial. Um estudo¹¹ mostrou uma incidência de angioedema significativamente maior logo após o início da terapêutica (3,6/1.000 doentes no primeiro mês de tratamento vs. 0,4/1.000 doentes após 24 semanas de tratamento), com um período médio de 10,2 meses após o início.

Quando a cavidade oral e a laringe são afetadas o edema pode progredir rapidamente para obstrução orofaríngea com risco asfíxia, como aconteceu no caso apresentado. Como mencionado no estudo¹¹ que envolveu 12.557 pacientes tratados com maleato de enalapril, 0,68% apresentou angioedema, mas nenhum foi afetado severamente o suficiente para necessitar de intubação traqueal e também nenhuma morte foi relatada. Outros estudos, no entanto, relataram que 10% dos pacientes com angioedema de cavidade oral induzido pelos IECAs necessitaram de intubação traqueal e óbito foi relatado em sete pacientes negros.

Atualmente não há exames laboratoriais para o diagnóstico de angioedema induzido por IECA (em contraste com os baixos níveis de inibidores das esterases C2, C4 e C1 observados no HAE).^{1,2,4,6} Em vez disso, um diagnóstico clínico é feito com base no uso prévio desses medicamentos e no desaparecimento do angioedema após a sua descontinuação. Os gatilhos para o aparecimento do angioedema variam entre os pacientes, e também no mesmo paciente, de modo que a previsão de complicações não é possível. Pode ser não provocado ou desencadeado por estimulação inócua, como vibrações de aparelhos, roncos ou pequenos traumas de procedimentos odontológicos. A frequência de ataques parece

ser aumentada pelo estresse.¹⁴ O cenário perioperatório representa também um risco para o desenvolvimento do angioedema devido à manipulação das vias aéreas e potencial trauma, além do estresse psicológico e fisiológico.¹⁴ No caso apresentado podem ser considerados como possíveis causas do aparecimento do angioedema o estresse cirúrgico e a manipulação das vias aéreas pela intubação traqueal. Intuitivamente deve-se evitar o trauma ao se manipular as vias aéreas, embora não haja uma relação clara entre a presença de trauma e o desenvolvimento de angioedema. Portanto, mesmo que a manipulação das vias aéreas seja atraumática, o médico deve manter-se atento para a possibilidade de desenvolvimento do edema das vias aéreas. Até o momento, nenhum anestésico rotineiramente usado foi considerado contraindicado em pacientes com angioedema mediado pela bradicinina.

Concluimos que, embora o angioedema relacionado às drogas da classe dos IECAs seja um evento raro, é um distúrbio potencialmente fatal quando o comprometimento das vias aéreas está envolvido, por isso deve ser de conhecimento dos anestesiológistas e médicos envolvidos em atendimentos de urgência. Uma compreensão aprofundada da fisiopatologia e das várias etiologias do angioedema é essencial para reduzir a frequência e a gravidade desses eventos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Barbara DW, Ronan KP, Maddox DE, et al. Perioperative angioedema: background, diagnosis and management. *J Clin Anesth.* 2013;25:43–335.
2. Bork K. Angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:23–31.
3. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med.* 2015;128:25–120.
4. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, et al. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:17–311.
5. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;110:91–383.
6. Gill P, Betschel SD. The clinical evaluation of angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017;37:66–449.
7. Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:71–461.
8. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin N Am.* 2010;94:79–665.
9. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:73–366.
10. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anaesth.* 2006;53:994–1003.
11. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.* 2005;65:42–1637.

12. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:32–27.
13. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:40–834.
14. Szema AM, Paz G, Merriam L, et al. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:42–338.