

Angioedema de Vias Aéreas Superiores

Introdução

Angioedema (AE) foi inicialmente descrito por Quincke em 1882. É causado pelo mesmo mecanismo fisiopatológico que a urticária, mas ocorre nas camadas mais profundas da derme e do tecido celular subcutâneo. Angioedema é o termo empregado para descrever edema bem demarcado, sem cacifo (Sinal de Godet), que ocorre como grande área de edema eritematoso comprometendo o tecido subcutâneo. A face, língua e pálpebras são comumente afetadas, mas também pode envolver mãos, pés, genitália, membranas mucosas e outras partes do corpo. Angioedema pode causar dificuldade respiratória se houver comprometimento de laringe.

Classificação e causas de Angioedema

No espectro da urticária idiopática crônica e angioedema, 50% dos pacientes apresentam ambos, urticária e AE, enquanto que 40% apresentam apenas lesões de urticária e 10% apenas angioedema sem urticária. Tipicamente AE esporádico é idiopático, entretanto os fatores precipitantes incluem fatores físicos como variação de temperatura e trauma. Outras causas incluem hipersensibilidade aos alimentos, drogas, venenos de insetos e inalantes. Sensibilidade a drogas não mediada por IgE, particularmente por aspirina, outros antiinflamatórios não hormonais e inibidores da ECA também podem causar AE. Angioedema hereditário usualmente é familiar, entretanto formas adquiridas podem estar associadas a doenças malignas, particularmente linfoproliferativas. A tabela 1 sumariza diferentes tipos de AE.

Angioedema hereditário (HAE)

William Osler publicou artigo em 1888 no qual descrevia uma forma hereditária de AE, quando reviu casos de cinco gerações de indivíduos de uma família com esta doença. Em 1963 Donaldson e Evans descreveram o defeito bioquímico como ausência do inibidor de C₁ esterase.

Classificação do Angioedema Hereditário

Existem dois subtipos de HAE, o tipo 1 inclui 85% dos casos de HAE e tipo 2 15% dos casos. O primeiro é um defeito quantitativo autossômico dominante por mutação genética que causa supressão marcante dos níveis da proteína inibidora de C₁ esterase, que resulta em secreção anormal ou degradação intracelular. O tipo 2 também tem padrão de herança dominante, tipicamente com mutação de ponto levando à síntese de proteína C₁ esterase não funcionante. O nível de C₁ esterase pode ser normal, no entanto um ensaio funcional é necessário para o diagnóstico (2). Um terceiro tipo de HAE com níveis bioquímicos funcionais normais de inibidor de C₁ foi descrito apenas em mulheres (3).

Epidemiologia do Angioedema Hereditário

Dados sobre epidemiologia do HAE são escassos. A incidência mundial varia de 1:10.000 a 1:150.000; não parece haver predileção racial ou por gênero.

Tabela 1 – Classificação do Angioedema

Hereditário	Tipo 1: Deficiência do inibidor de C ₁ esterase
	Tipo 2: Anormalidade funcional do inibidor de C ₁ esterase
Adquirida	Idiopática (mais comum)
	IgE mediada (comumente associado à urticária) <ul style="list-style-type: none"> • Drogas • Alimentos • Picada • Infecção (viral – Epstein Barr Vírus; Hepatite A; helmíntica)
	Não mediada por IgE <ul style="list-style-type: none"> • Inibidor da ciclooxigenase AAS, antiinflamatórios não esteróides • Inibidor da enzima conversora da angiotensina • Doenças sistêmicas Lupus eritematoso sistêmico Hipereosinofilia Linfoma: Anticorpos anormais ativam o sistema do complemento
Causas físicas	Frio Colinérgica Solar Vibratória
Outras	Algumas reações por contato Auto-anticorpos contra o inibidor de C ₁ esterase Doenças malignas Doenças do tecido conectivo Ativação descontrolada do sistema do complemento

Manifestações clínicas do Angioedema Hereditário

Sintomas de HAE tipicamente se manifestam inicialmente na segunda década de vida, embora surtos possam ocorrer em crianças mais jovens. Edema pode comprometer um ou vários órgãos ou áreas do corpo. Crise típica perdura 2 a 5 dias antes da resolução espontânea. Manifestações dependem inteiramente do local onde ocorreu o edema. Angioedema pode se desenvolver no tecido subcutâneo de extremidades, genitália, face ou tronco. Pode envolver membranas mucosas das vias aéreas superiores e do trato gastrointestinal.

Edema de submucosa da laringe ou faringe pode causar asfixia. Mesmo o primeiro episódio de edema de laringe pode ser fatal (4). Portanto, a possibilidade de obstrução da via aérea e asfixia deve ser discutida com o paciente e os familiares. Um elevado grau de suspeita é necessário e a busca rápida por avaliação em serviço de emergência deve ser enfatizada. Edema da parede intestinal pode mimetizar manifestações de abdômen agudo e terminar em laparotomia de emergência inapropriada (5).

Pacientes com HAE têm elevada incidência de doenças auto-imunes. Aproximadamente 2% também apresentam lúpus eritematoso sistêmico com predomínio em pacientes do sexo feminino (6). Em outro estudo citado no mesmo artigo, (6) 12% dos pacientes com HAE têm doença auto-imune associada.

Edema de laringe no Angioedema Hereditário

Asfixia é a causa mais comum de mortalidade em HAE. Estudo retrospectivo alemão (4) avaliou vários pacientes que morreram por edema de laringe num período de 10 anos, 58 destes apresentavam HAE. A maioria dos episódios de asfixia ocorreu entre o 20º e 50º ano de vida, embora também tenha sido descrita sua ocorrência em crianças. Um paciente do sexo masculino morreu com nove anos de idade. O tempo do início do edema até o óbito foi dramaticamente curto para este menino (20 minutos), enquanto o intervalo para os outros foi de 1 a 14 horas (média de 7h). Sintomas iniciais relatados incluíam sensação de aperto ou inchaço na garganta, rouquidão, disfagia e dispnéia progressiva. Em 5 de 6 fatalidades em artigo publicado em 2000, num período de 10 anos, nenhum episódio de obstrução da via aérea ocorreu antes do evento fatal. Por estes e outros relatos (7,8), parece haver um risco aumentado de complicações fatais em certas famílias, mas a explicação para tal fato permanece desconhecida. Mortalidade por HAE diminuiu significativamente com o advento do tratamento profilático de longo prazo com andrógenos atenuados. Em um relato de 86 pacientes recebendo este tratamento de longo prazo, nenhum morreu por asfixia (9).

Diagnóstico de Angioedema Hereditário

Os níveis de C_4 e de C_2 estão dramaticamente diminuídos e são testes confirmatórios úteis numa apresentação aguda de HAE. Níveis de C_4 estão persistentemente baixos na maioria dos pacientes, enquanto os níveis de C_2 são mais variáveis porque o complemento está sendo consumido cronicamente, mesmo entre os episódios de angioedema. Ensaio quantitativo e funcionais de inibidor de C_1 esterase devem ser obtidos nos casos suspeitos de HAE ou para triagem de familiares. Níveis diminuídos de inibidor de C_1 serão encontrados no HAE tipo 1 enquanto o nível pode ser normal ou elevado no tipo 2 com um ensaio funcional anormal. A medida de C_{1q} auxiliará na distinção de HAE da forma adquirida (veja abaixo). Aqueles pacientes com angioedema adquirido (AAE) em contraste aos com HAE não terão apenas uma marcante diminuição dos níveis de inibidor de C_1 , mas também terão decréscimo dos níveis de C_{1q} (6).

Fisiopatologia do Angioedema Hereditário

Inibidor de C_1 , um membro da família dos inibidores de proteases serina, é uma glicoproteína de cadeia única com peso molecular de 104.000, que circula no plasma em concentração em torno de 150mcg/mL. É uma importante proteína regulatória da cascata do complemento que inativa o complexo C_1 esterase.

Inibidor de C_1 regula a atividade de quatro cascatas intimamente interligadas, a da coagulação, fibrinolítica, quininas e sistema do complemento. A ausência do inibidor de C_1 ou de sua atividade leva à ativação anormal da via clássica do complemento, que por sua vez reduz os níveis plasmáticos de C_4 e de C_2 . Fragmentos de C_2 produzidos durante a ativação do complemento gera mediadores vasoativos, como quininas. Após dano tissular, o fator de Hageman também induz a

formação de calicreína a partir da pré-calicreína e bradicinina é liberada do quininogênio de alto peso molecular. Estes mediadores potencializam a permeabilidade capilar e em conjunto são presumidamente responsáveis por precipitar os ataques de edema (2,10).

Genética do Angioedema Hereditário

Angioedema hereditário tem padrão de herança autossômica, embora aproximadamente 25% dos pacientes afetados não tenham história familiar prévia de doença, provavelmente resultante de mutação espontânea.

Todos pacientes descritos são heterozigotos. Portanto, indivíduos afetados herdaram um gene normal e outro anormal que é tanto não funcional e não transcrito (tipo 1) ou codifica a síntese de quantidade normal de uma proteína anormal (tipo 2). Foram relatadas mais de 100 diferentes mutações. O efeito variável destas mutações na síntese do inibidor de C₁ e função podem explicar as diferenças na apresentação clínica.

O gene que codifica o inibidor de C₁ reproduzido em laboratório, está localizado no cromossomo 11q11-q13.1, tem 7 exons e aproximadamente 7 introns, contém múltiplas seqüências repetidas Alu (9,11-14).

Manejo do Angioedema Hereditário

Manejo do HAE inclui um plano de ação para episódios agudos e uma estratégia para profilaxia de longo prazo e há diferenças entre crianças e adultos. Profilaxia de curto prazo (veja abaixo) pode ser prescrita para pacientes com HAE que se submetem à cirurgia de cabeça e pescoço ou procedimento dentário. Seguimento próximo e regular é essencial para monitorar a eficácia do tratamento e para triagem de efeitos colaterais do tratamento ao longo prazo.

Ataques agudos de HAE

Concentrado de inibidor de C₁ esterase, 500-1000U, infundido por via endovenosa, é o tratamento de escolha para os ataques agudos de HAE e AAE. A dose é a mesma para adultos e crianças (6). Tratamento resulta em rápido aumento do nível do inibidor de C₁, seguido por lento incremento de C₄ (2-24 horas após). Em um estudo, ataques agudos responderam dentro do prazo de 30 minutos em 69% dos pacientes (15) e quase todos responderam dentro de 4 horas comparados a 12% dos que responderam ao placebo. Em outro estudo (16) 18 pacientes receberam concentrado de inibidor de C₁, (500-1000U) para cada um dos 193 episódios. O concentrado foi efetivo em todos os episódios de edema de laringe. O tempo entre a injeção e interrupção do progresso de sintomas variou de 10 minutos a 4 horas. A média da duração do edema de laringe foi respectivamente de 15,3 *versus* 100,8 horas para os tratados *versus* os não tratados.

Efeitos colaterais de longo prazo ou auto-anticorpos não foram relatados. Concentrado de inibidor de C₁ esterase está disponível na Europa e Austrália, porém correntemente não disponível nos EUA. Intubação e suporte respiratório podem ser necessários para episódios caracterizados por comprometimento respiratório pelo edema de laringe, especialmente onde o tratamento com concentrado de inibidor de C₁ esterase não está disponível. Em casos leves de edema da via aérea, observação cuidadosa e oxigênio pode ser suficiente. Quando

o edema é progressivo, intubação ou traqueotomia podem ser necessárias. Na iminência de asfixia, uma cricotireotomia de emergência deve ser executada sem demora (16).

Plasma fresco congelado, que contém inibidor de C₁ esterase, tem sido empregado no tratamento de ataques agudos, mas uma exacerbação paradoxal pode ocorrer devido à adição de substrato.

Manejo de longo prazo do Angioedema Hereditário: Andrógenos atenuados

Os andrógenos 17 α -alquilados (danazol e estanazolol) podem prevenir ataques de HAE. Andrógenos aumentam os níveis de inibidor de C₁, de C₄ e C₂. Tratamento profilático de longo prazo deve ser considerado para todos os pacientes, visto que uma história prévia não exclui um subsequente ataque grave. Uma vez controlada a exacerbação, a dose de estanazolol ou de danazol deve ser gradualmente tateada para a menor dose efetiva. Danazol pode ser efetivo mesmo usado a cada 2 ou 3 dias na dose de 200mg/dia. Aumento da pilificação, ganho de peso, tom de voz grave, irregularidade menstrual, decréscimo do tamanho do seio e alterações na libido podem ser um problema para pacientes do sexo feminino, mas para a maioria, é pouca a ocorrência de efeitos colaterais. Hematúria microscópica, colestase, necrose hepática ou neoplasia, hipertensão e possível aumento da aterogênese são problemas potenciais (6). Portanto, acompanhamento médico semestral é recomendado para monitorar testes de função hepática, níveis de CPK, urinálise e ecografia de abdômen para checar anormalidades hepáticas (5).

Agentes anti-fibrinolíticos, ácido tranexâmico e ácido ϵ -aminocapróico, são usados em crianças como opção de primeira linha de profilaxia, devido à preocupação associada ao uso de andrógenos atenuados. Ácido tranexâmico é melhor tolerado que o ácido ϵ -aminocapróico, que muitas vezes causa desconforto abdominal. Fraqueza muscular, mialgia, mionecrose, elevação dos níveis de CPK, trombose vascular, hipotensão e fadiga podem estar associadas ao uso de doses altas.

Farkas et al (5) revisaram dados clínicos de 26 pacientes pediátricos de 2,5 a 15 anos, com HAE. Nem todos necessitaram de terapia profilática. Agentes anti-fibrinolíticos foram dados para profilaxia de longo prazo em 11 pacientes. Remissão completa foi conseguida em 3 pacientes femininas em uso de ácido tranexâmico, 1 – 2 gramas/dia, mas foi ineficaz em outros 8 pacientes. Estes foram tratados com danazol, 100-200 mg/dia com completa eliminação de ataques mais sérios de inchaço. Após seis meses sem exacerbação, o intervalo de dose do danazol (100mg), foi aumentado para 2 – 3 dias. O regime de uso intermitente foi eficaz em 4 dos 8 pacientes. Em todos os outros pacientes, o uso de dose dobrada por vários dias, na ocorrência de sintomas prodrômicos ou de episódios de leve intensidade, abortou por completo os ataques. Um efeito protetor similar ocorreu em pacientes expostos a infecção respiratória ou trauma mecânico. Estes pacientes pediátricos foram seguidos por longo prazo quanto aos efeitos colaterais de andrógenos atenuados. Idade óssea, crescimento esquelético e desenvolvimento do peso não diferiram da média esperada para a idade. O tempo para surgimento de caracteres sexuais secundários e início da puberdade também foi similar em 7 crianças. Menarca tardia e irregularidade menstrual ocorreram em uma paciente feminina. Hirsutismo não foi observado. Em 11 crianças não foi observado alteração da

contagem sanguínea, do nível de CPK ou dos testes de função hepática e a ecografia de abdômen não evidenciou anormalidades. Houve significativo aumento das concentrações de C_4 e do inibidor de C_1 .

Profilaxia de curto prazo do Angioedema Hereditário

Terapia profilática é necessária antes de qualquer procedimento cirúrgico de risco ou dentário. Concentrado de inibidor de C_1 esterase, plasma fresco congelado ou andrógenos orais atenuados, podem ser usados profilaticamente para prevenção do angioedema. Para aqueles pacientes em uso de danazol ou estanazolol, o aumento prévio da dose diária, usualmente é eficaz se ajustado por vários dias antes do procedimento.

Outras precauções no Angioedema Hereditário

Inibidores da ECA e contraceptivos orais devem ser evitados com HAE, visto que ambos podem precipitar ataques. Tratamento profilático é indicado antes do uso de meio de contraste radiológico endovenoso, estreptoquinase ou de ativador de plasminogênio, porque eles podem diminuir os níveis de inibidor de C_1 .

Ataques não responsivos ao tratamento devem ser investigados para outros fatores agravantes. Infecção crônica e estresse emocional são dois exemplos onde a condição se mantém instável.

Aconselhamento genético para o Angioedema Hereditário

Aconselhamento genético para indivíduos afetados, seus irmãos e pais e triagem de parentes, está indicada tendo em mente que até 25% dos casos de HAE ocorrem por mutação espontânea.

Angioedema Adquirido (AAE)

Existem dois tipos de AAE. Tipo 1 ocorre em pacientes com doenças reumatológicas e linfoproliferativas de células B. Supõe-se que imunocomplexos continuamente formados entre anticorpos anti-idiotipos e imunoglobulinas nas superfícies das células, ativam C_1 . Inibidor de C_1 é consumido, ativando grandes quantidades de C_1 , o que resulta em declínio dos níveis de inibidor de C_1 , pois a síntese é incapaz de suprir o consumo.

A segunda forma de AAE é causada por auto-anticorpos direcionados contra o inibidor de C_1 . Estes auto-anticorpos se ligam a sítios ativos da molécula causando sua inativação. Pacientes com AAE têm níveis séricos significativamente diminuídos dos componentes da via clássica do complemento, particularmente C_{1q} , C_2 e C_4 . Decréscimo do nível de C_{1q} distingue AAE do HAE, neste o nível de C_{1q} é usualmente normal (17,18).

Tratamento de Angioedema Adquirido

Tratamento da doença de base pode resultar na resolução do AAE. Concentrado de inibidor de C_1 deve ser usado para os ataques agudos, entretanto pode não ser tão efetivo como no HAE pela grande quantidade de anticorpos anti-inibidor de C_1 que rapidamente inativa o produto infundido.

Angioedema adquirido tipo 1 pode responder ao tratamento com andrógenos enquanto o AAE tipo 2 não responde. Ácido tranexâmico e ácido -aminocaprílico podem induzir resultados melhores no AAE para profilaxia de longo prazo. A produção de auto-anticorpos no AAE tipo 2 poder ser inibida com tratamento imunossupressor com ciclofosfamida e glicocorticóide. Melhora sintomática foi relatada no AAE tipo 2 após o uso de pulso de metilprednisolona, 500 a 1000 mg ao dia (19).

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e Angioedema Adquirido

Inibidores da ECA induzem a ocorrência de angioedema em 0,1% a 0,5% dos pacientes em uso destes medicamentos (20). Ocorre igualmente em ambos os sexos, exceto o comprometimento gastrointestinal que somente foi relatado em mulheres. Os relatos sugerem um aumento do risco de angioedema três vezes maior em americanos negros do que em brancos, sugerindo que fatores genéticos são importantes (21). Angioedema como complicação precoce ou tardia do tratamento com inibidores da ECA, é descrito mais freqüentemente com captopril e enalapril, mas há relatos de sua ocorrência com todas as drogas desta classe.

O início do angioedema pode ocorrer dentro do prazo de 1 semana ou tão longo quanto 2 a 3 anos após o início do tratamento. A resolução dos sintomas ocorre em 24 a 48 horas após a interrupção da droga e há recorrência se realizada provocação com um diferente inibidor da ECA. O sítio mais comum de edema é a face e os lábios, mas também há relatos de edema de laringe o qual pode ser mais provável se houver trauma de vias aéreas superiores ou instrumentação. Jain et al (22) identificaram fatores de risco, que incluem obesidade, prévia cirurgia de face ou pescoço e prévia intubação endotraqueal. Ainda não está esclarecido porque somente alguns indivíduos em tratamento com inibidores da ECA desenvolvem esta complicação potencialmente grave. Aqueles que podem ter um dano na quininase₁ que degrada bradicinina, resultando no acúmulo desta, uma vez que a ação da ECA esteja bloqueada (6). Pacientes com HAE e urticária/angioedema idiopáticos também têm risco elevado de ataques de angioedema precipitados pelos inibidores da ECA, sendo assim nestes casos deve-se optar por outra alternativa de anti-hipertensivo.

Fisiopatologia do Angioedema Adquirido

Enzima conversora de angiotensina tem dois principais substratos, angiotensina₁ e bradicinina, os quais são quebrados em moléculas menores, inativando estas moléculas. Inibidores da ECA também podem induzir angioedema, em indivíduos susceptíveis, por causar acúmulo de bradicininas com vasodilatação, permeabilidade vascular e angioedema.

Manejo do Angioedema Adquirido

Na ocorrência de angioedema em paciente sob tratamento com inibidor da ECA, faz-se necessária a descontinuação do uso e substituição por outro grupo de droga anti-hipertensiva. Tratamento do angioedema agudo induzido por inibidor da ECA é variável. Em alguns casos a adrenalina, corticosteróides e anti-histamínicos podem ser suficientes. Tratamento para angioedema progressivo deve ser agressivo e quando necessário, a manutenção da permeabilidade da via aérea deve ser

assegurada, com intubação oral ou nasal. Traqueotomia raramente é necessária visto que o edema usualmente regride em 24-48 horas. Recomenda-se observação cuidadosa e monitoração após tratamento bem sucedido, pois edema rebote pode ocorrer depois de algum tempo.

Bibliografia

1. Soter NA, Austen KF. Urticaria, angioedema and mediator release in humans in response to physical environmental stimuli. *Fed Proc* 1977; 36:1736-1741.
2. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:195-209.
3. Bork K, Barnstedt S, Koch P et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356:213-217.
4. Bork K, Siedlecki K, Bosch S et al. Asphyxiation by laryngeal oedema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:349-354.
5. Farkas H, Harmat G, Fust G et al. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13:153-161.
6. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. A broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161:2417-2429
7. Landerman NS. Hereditary angioneurotic oedema, 1: Case reports and review of the literature. *J Allergy.* 1962; 33:316-329.
8. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B et al. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 1982; 284:2-9.
9. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71:206-215.
10. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharmacology* 1996; 33:359-360.
11. Theriault A, Whaley K, McPhaden AR et al. Regional assignment of the human C1 inhibitor gene to 11q11-q13.1. *Hum Genet.* 1990; 84:477-479.
12. Carter PE, Dunbar B, Fothergill JE. Genomic and cDNA cloning of the human C1 inhibitor: intron-exon junctions and comparison with other serpins. *Eur J Biochem.* 1988; 173:163-169.
13. Eck SL, Morse JH, Janssen DA et al. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:436-439.
14. Zuraw BL, Herschbach BA. Detection of the C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105:541-546.
15. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapour-treated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334:1630-1634.
16. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal oedema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001; 161:714-718.
17. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas Ea et al. Acquired C1 esterase deficiency. *Ann Int Med* 2000; 132:144-150.
18. Csepregi A, Nemesansky E. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Int Med* 2000; 133:838-839.
19. Laurent J, Guinépain MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17:513-523.

20. Slater EE, Merrill D, Guess H et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting- enzyme inhibition. JAMA 1988; 260:967-970.
21. Brown N, Ray WA, Snowden M et al. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Clin Pharmacol Ther 1996; 60:8-13.
22. Jain M, Armstrong I, Hall J. Predisposition to and late onset of upper airway obstruction following angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Chest 1992; 102:871-874.
23. Roberts JR, Wuerz RC. Clinical characteristics of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Ann Emerg Med 1991; 20:555-558.