

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BRUNO GUIMARÃES MARCARINI
ROBERTA SARTÓRIO SILVA RANGEL

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CADASTRADOS NO PROJETO
“ATENÇÃO INTEGRAL AO PORTADOR DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO”**

VITÓRIA - ES
2020

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BRUNO GUIMARÃES MARCARINI
ROBERTA SARTÓRIO SILVA RANGEL

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CADASTRADOS NO PROJETO
“ATENÇÃO INTEGRAL AO PORTADOR DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO”**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória para obtenção do grau de
Médico.

Orientadora: Dra. Faradiba Sarquis Serpa

VITÓRIA - ES
2020

BRUNO GUIMARÃES MARCARINI
ROBERTA SARTÓRIO SILVA RANGEL

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CADASTRADOS NO PROJETO
“ATENÇÃO INTEGRAL AO PORTADOR DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO”**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em __16__ de _____ dezembro _____ de 2020_____

BANCA EXAMINADORA



Dra. Faradiba Sarquis Serpa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

ORIENTADORA



Dra. Fernanda Lugão Campinhos
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

AVALIADORA



Dra Joseane Chiabai
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

AVALIADORA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade e força durante esta trajetória. Aos meus pais e irmãos, sempre presentes e perseverantes. Sonhamos alto. No caminho até aqui, em momentos diferentes da graduação, conheci três pessoas inspiradoras, a quem dedico algumas palavras. Prof Dra Flávia Errera, por intermédio de quem descobri o amor à ciência e à genética humana, agradeço pelos ensinamentos, atenção e carinho. Prof Dra Rosana Alves, educadora expoente, agradeço por ter ampliado horizontes na educação. Prof Dra Faradiba Sarquis, orientadora e grande inspiração profissional, agradeço pela confiança e paciência durante estes anos.

Aos pacientes e funcionários do Ambulatório de Angioedema Hereditário do HSCMV, minha gratidão por terem tornado a experiência no serviço sempre agradável e enriquecedora.

Bruno Guimarães Marcarini

Agradeço à Deus por acompanhar e iluminar meu caminho. À minha família e amigos por todo suporte. Agradeço aos pacientes e profissionais que fazem parte do serviço pelo acolhimento e disponibilidade. À Prof. Dra. Eliana Zandonade, por suas contribuições na análise dos dados. E em especial à nossa orientadora Dra. Faradiba por ser fonte de inspiração e conhecimento constante durante nossa vida acadêmica.

Roberta Sartório Silva Rangel

RESUMO

Objetivo: descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes cadastrados em um projeto de atenção aos portadores de angioedema hereditário (AEH). **Método:** estudo descritivo, retrospectivo com levantamento de dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico confirmado de AEH atendidos no serviço de referência do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e cadastrados no projeto no período de 2011 a 2019. **Resultados:** no período estudado foram cadastrados 124 pacientes no projeto, residentes em sua maioria em centros urbanos. Desses, 83,6% foram diagnosticados com AEH por deficiência quantitativa de inibidor de C1 (C1-INH), 6,6% com AEH por deficiência funcional de C1-INH e 9,8% com AEH com C1-INH normal, por mutação no gene *F12*. A idade variou de 4 a 94 anos (média: 37,3 anos), 69 (55,6%) eram do sexo feminino e o tempo médio até o diagnóstico foi de 16 anos. As manifestações mais frequentes foram edema subcutâneo (87,5%), dor abdominal (78,3%) e obstrução de vias aéreas (47,1%). Foram diagnosticados 11 pacientes assintomáticos após triagem de familiares. O medicamento mais utilizado para a profilaxia de longo prazo foi o danazol (49%). Cinquenta e nove pacientes (47,5%) apresentaram 419 crises com necessidade de atendimento de emergência e uso de icatibanto, sendo a localização mais comum abdominal (36,9%), seguida de face (28,9%). O edema de laringe representou 15% desses atendimentos. **Conclusão:** o angioedema hereditário é uma doença complexa, potencialmente fatal, para a qual o atraso no diagnóstico conforme evidenciado nessa população ainda é um desafio. A concentração dos casos nos grandes centros reforça o subdiagnóstico. A falta de políticas públicas nacionais que contemplem esses pacientes ainda é uma barreira importante que impede o tratamento baseado nas melhores evidências. Entretanto, é possível melhorar o acesso ao tratamento por meio da implementação de políticas públicas locais.

Palavras-chave: Angioedema; Inibidor de C1; bradicinina; angioedema hereditário.

ABSTRACT

Objectives: To describe and analyze the clinical-epidemiological profile of patients registered at a care project for hereditary angioedema (AEH) since its implementation.

Methods: a descriptive, retrospective study with data from clinical and epidemiologic records of patients with confirmed AEH, followed at the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória and registered in the project from 2011 to 2019. **Results:**

During the study period, 124 patients were registered in the project, mostly residing in urban centers. Of these, 83.6% were diagnosed with HAE due to quantitative C1 inhibitor deficiency (C1-INH), 6.6% with HAE due to a deficiency in C1-INH function and 9.8% with HAE with normal C1-INH, by mutation in the *F12* gene. Age ranged from 4 to 94 years (mean: 37.3 years), 69 (55.6%) were female and the average time until diagnosis was 16 years. The most frequent manifestations were subcutaneous edema (87.5%), abdominal pain (78.3%) and airway obstruction (47.1%). Eleven asymptomatic patients were diagnosed by familial screening. Danazol was the most prescribed drug for long-term prophylaxis. Fifty-nine patients (47,5%) had 419 crises in need of emergency care, mainly for abdominal pain (36.9%) and facial edema (28.9%). Laryngeal edema represented 15% of those treatments. **Conclusion:** Hereditary angioedema is a complex and potentially fatal disease, for which early recognition is still a challenge. The concentration of cases in urban centers reinforces the underdiagnosis. The regional data of HAE contributes to increase the knowledge of the disease. The lack of national public policies for these patients is still an important barrier that hampers the access to better evidence-based treatment strategies. However, it is possible to improve access to treatment through implementation of local public policies.

Keywords: Angioedema; C1 inhibitor; bradykinin; hereditary angioedema.

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1 - Localização das crises de angioedema.	18
Gráfico 2 - Fatores desencadeantes de crises.....	19
Gráfico 3 - Idade de início dos sintomas e idade ao diagnóstico em 124 pacientes..	19
Gráfico 4 - Evolução do número de consultas e número de pacientes no projeto de atenção integral ao paciente com AEH de 2011-2019.	20
Gráfico 5 - Localização das crises e número de pacientes que necessitaram de medicação de emergência (2012-2019).	21

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 - Perfil clínico-epidemiológico de 124 pacientes portadores de AEH.....17

LISTA DE SIGLAS

ACO: Anticoncepcional Oral

AEH: Angioedema Hereditário

AEH-ANGPT1: Angioedema Hereditário com mutações no gene da angiopoietina-1.

AEH-FXII: Angioedema Hereditário com mutações do gene *F12* codificante do fator XII da coagulação.

AEH-KNG1: Angioedema Hereditário com mutações no gene do cininogênio 1.

AEH-MYOF: Angioedema Hereditário com mutações no gene da mioferlina.

AEH-PLG: Angioedema Hereditário com mutações no gene do plasminogênio.

AEH-U: Angioedema Hereditário com defeito genético desconhecido.

C1-INH: Inibidor de C1.

ES: Estado do Espírito Santo.

FXII: Fator XII da coagulação.

GEAF: Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica.

HAEA: US Hereditary Angioedema Association

HSCMV: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

PCDT MS: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

PdC1-INH: Inibidor de C1 derivado de plasma.

Rh C1-INH: Inibidor de C1 recombinante.

SESA ES: Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo.

SUS: Sistema Único de Saúde.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 OBJETIVOS.....	13
1.1.1 Objetivo primário.....	13
1.1.2 Objetivos secundários.....	13
1.2 JUSTIFICATIVA.....	14
2 METODOLOGIA	15
3 RESULTADO	17
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.	

1 INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética rara com prevalência global estimada de 1:30.000 a 1:50.000.¹ O padrão de herança é autossômico dominante e na maioria dos casos, a doença ocorre devido a mutações no gene *SERPING1*, que codifica uma das proteínas do sistema complemento, o inibidor de C1 (C1-INH).² Tais mutações resultam em deficiência quantitativa ou funcional do C1-INH, que é uma proteína reguladora da ativação das vias do complemento, dos sistemas enzimáticos plasmáticos da coagulação e do sistema gerador das cininas. Alterações nesses sistemas ocasionam produção exagerada de bradicinina e, conseqüentemente, edema.³

O AEH é classificado em dois tipos²: I) AEH com deficiência quantitativa de C1-INH, que corresponde a 80 a 85% dos casos¹, ou AEH com disfunção de C1-INH, ambos ligados a mutações no gene *SERPING1*; e II) AEH com C1-INH normal, relacionado a outras mutações que também determinam produção exagerada de bradicinina. As variantes até o momento descritas relacionadas ao AEH com C1-INH normal são as mutações nos genes *F12* codificante do fator XII da coagulação (AEH-FXII), plasminogênio (AEH-PLG)⁴, angiopoietina-1 (AEH-ANGPT1)⁵, cininogênio 1 (AEH-KNG1)⁶, mioferlina (AEH-MYOF)⁷ e defeito genético desconhecido (AEH-U).²

Os principais sintomas do AEH são crises de edema que ocorrem em qualquer parte do corpo, incluindo órgãos internos.¹ As crises podem ser desfigurantes e incapacitantes, de surgimento espontâneo e/ou desencadeadas por estresse psicológico, trauma local, procedimentos médicos e odontológicos, gestação, uso de alguns medicamentos como os estrógenos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), dentre outros.¹ A localização mais frequente dos episódios de angioedema é o subcutâneo, todavia, o edema de alças intestinais é comum e pode provocar dor abdominal como única manifestação clínica. A mortalidade por asfixia é estimada em 25 a 40% nas crises que cursam com angioedema de laringe, quando há obstrução de vias aéreas superiores.⁸ Esses casos são emergências médicas e podem ser confundidos com outros tipos de angioedema, principalmente os mediados por histamina, os quais requerem terapêutica distinta da preconizada nas crises de AEH.

O diagnóstico é realizado por meio da dosagem de C4, que é o exame de triagem, e dosagens de C1-INH quantitativo e funcional. Quando esses estão normais e a história clínica e/ou familiar é sugestiva de AEH, é indicado pesquisa de mutações do Fator XII ou outras já descritas como relacionadas ao AEH.

O tratamento do AEH é dividido em profilaxia de longo prazo, profilaxia de curto prazo e tratamento sob demanda ou de crise. Os medicamentos preconizados como de primeira escolha para essas modalidades de tratamento são de alto custo e indisponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), o que distancia a terapia oferecida aos pacientes das evidências encontradas na literatura.

A profilaxia de longo prazo objetiva reduzir o número e a gravidade das crises. São considerados fármacos de primeira escolha nessa modalidade o concentrado do inibidor de C1 derivado de plasma (pdC1-INH), o inibidor de C1 recombinante (Rh C1-INH) e, mais recentemente, um imunobiológico inibidor de calicreína (lanadelumabe).⁹ Entretanto, os medicamentos mais amplamente utilizados em nosso meio são os andrógenos atenuados, danazol ou oxandrolona, e o antifibrinolítico ácido tranexâmico. No Brasil, o único medicamento para profilaxia de longo prazo previsto no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Angioedema do Ministério da Saúde (PCDT MS) é o danazol.^{1, 10}

A profilaxia de curto prazo está indicada em situações que envolvem risco de desencadear crises como, por exemplo, procedimentos diagnósticos invasivos, odontológicos e cirurgias. A primeira opção nessas situações é o uso do pdC1-INH antes do procedimento.⁹ Em nosso meio, devido à falta de acesso a essa terapia, utiliza-se andrógeno ou ácido tranexâmico, administrados antes e após o procedimento.

Para o tratamento das crises podem ser utilizados o pdC1-INH ou RhC1-INH, o inibidor da calicreína (ecallantide), o antagonista do receptor B2 de bradicinina (icatibanto) ou o plasma fresco congelado caso nenhuma das opções anteriores esteja disponível.⁹ No PCDT MS não há previsão de nenhum medicamento para o tratamento das crises de AEH.¹⁰

A despeito da potencial gravidade da doença, são pouco conhecidas as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com AEH e o acesso ao diagnóstico e tratamento ainda é limitado. Nesse contexto, foi criado no Hospital Santa

Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) em 2011 o Projeto de Extensão “Atenção integral ao paciente portador de Angioedema Hereditário” que, por meio de parceria com a Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo (SESA ES), permitiu aprimorar os serviços prestados, criar um registro de portadores e ampliar o acesso ao tratamento, disponibilizando, de forma pioneira no Brasil, medicamentos não contemplados no PCDT MS para tratamento de crises nas emergências.

Sendo assim, o conhecimento do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes cadastrados nesse projeto e outros desfechos relacionados ao AEH podem contribuir para melhor compreensão da doença e implementação e aprimoramento de políticas públicas que possibilitem melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes cadastrados em um projeto de atenção aos portadores de angioedema hereditário.

1.1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com angioedema hereditário.
- Descrever os tipos de tratamento utilizados para profilaxia e para crise na população estudada.
- Relatar a frequência de consultas de acompanhamento.
- Caracterizar a localização e tratamento das crises.
- Comparar os dados analisados com a literatura.

1.2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

O AEH é uma doença genética que cursa com crises de edema potencialmente fatais.¹ O tratamento das crises é realizado em serviços de emergência, mas, por ser uma condição subdiagnosticada e de manifestação pouco específica, é facilmente confundida com outros tipos de angioedema, principalmente os mediados por histamina. O retardo no diagnóstico pode acarretar desfechos desfavoráveis. Um estudo brasileiro mostrou que 29% dos pacientes portadores de AEH relataram óbitos em familiares por asfixia.¹¹

Por se tratar de uma condição rara, o número de estudos que abordam o AEH ainda é limitado. O conhecimento sobre o perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico de pacientes diagnosticados com AEH pode contribuir para melhor compreensão e manejo da doença, com vistas à formulação de políticas públicas de saúde, conforme as já instituídas a nível Estadual com a criação do projeto “Atenção integral ao portador de Angioedema Hereditário”.

2 METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo e retrospectivo com dados de pacientes diagnosticados com AEH, acompanhados no ambulatório de referência em AEH do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e cadastrados no projeto “Atenção integral ao portador de Angioedema Hereditário”, no período de 2011 a 2019.

Os dados dos pacientes cadastrados no projeto foram coletados do prontuário informatizado do HSCMV e do registro ambulatorial dos pacientes, no período de agosto de 2019 a março de 2020.

O tipo de AEH foi classificado conforme os critérios do *Hereditary Angioedema International Working Group*²: I) AEH com deficiência quantitativa ou funcional do inibidor de C1: história clínica compatível associada a dado laboratorial demonstrando deficiência qualitativa ou quantitativa de C1-INH ou mutação no gene codificador do C1-INH (*SERPING1*); II) AEH com atividade e níveis de C1-INH normais: história clínica e pesquisa de mutações do gene *F12*.² A pesquisa de mutações foi realizada por meio de colaboração com o Laboratório de Biologia Molecular e Diagnóstico Molecular de Doenças Lisossômicas JB Pesquero – Universidade Federal de São Paulo.

Os dados de perfil clínico-epidemiológico coletados do prontuário incluíram idade, gênero, história familiar, idade de início de sintomas, tipo de angioedema, idade ao diagnóstico, fatores desencadeantes, frequência, gravidade e localização do angioedema, número de consultas, medicamento utilizado para tratamento profilático e município de residência.

As informações referentes aos atendimentos por crise de AEH nas emergências foram coletadas dos formulários de dispensação de medicamento de crise, cedidos ao ambulatório de referência do HSCMV pela Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF) da SESA ES. Esses dados incluíram data e localização da crise.

Os dados obtidos foram alocados em um banco de dados no *software Microsoft Excel* organizados por frequências e percentuais, e resumidos por medidas estatísticas como média, mediana e desvio padrão de acordo com sua natureza.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Parecer nº 3.280.815-2019.

3 RESULTADOS

No período de 2011 a 2019 foram cadastrados no projeto 124 pacientes com diagnóstico confirmado de AEH. Desses, 69 (55,6%) eram do sexo feminino e 55 (44,4%) masculino com faixa etária entre 4 e 94 anos (média: 37,3 anos; mediana: 34,5 anos), a maioria residente na Região Metropolitana da Grande Vitória. Quanto ao tipo de AEH, 102 (83,6%) foram diagnosticados com AEH por deficiência quantitativa de C1-INH, 8 (6,6%) com AEH por deficiência funcional de C1-INH e 12 (9,8%) com AEH com C1-INH normal, por mutação no gene *F12* (AEH-FXII), conforme descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1- Perfil clínico-epidemiológico de 124 pacientes portadores de AEH

		N	%
Gênero	Masculino	55	44,4%
	Feminino	69	55,6%
Tipo AEH	Tipo 1	102	83,6%
	Tipo 2	8	6,6%
	FXII	12	9,8%
Município Agregado	Grande Vitória	80	64,5%
	Interior	40	32,3%
	Outro Estado	4	3,2%
Faixa Etária	Até 20 anos	18	14,6%
	21 a 40 anos	55	44,7%
	41 a 60 anos	34	27,6%
	61 anos e mais	16	13,0%
Idade início dos sintomas	assintomático	11	9,0%
	até 5 anos	33	27,0%
	6 a 10 anos	22	18,0%
	11 a 20 anos	35	28,7%
	21 a 30 anos	10	8,2%
	31 anos e mais	11	8,9%
Idade de confirmação da doença	até 5 anos	6	5,0%
	6 a 10 anos	3	2,5%
	11 a 20 anos	40	33,6%
	21 a 30 anos	19	16,0%
	31 a 40 anos	16	13,4%
	41 a 50 anos	19	16,0%
	51 a 60 anos	6	5,0%
61 anos e mais	10	8,4%	

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

Nota: Dados de 124 pacientes.

Foram identificadas 22 famílias e em 8 dessas havia ocorrido óbitos por AEH. Apenas 14 pacientes (11,29%) não possuíam familiares diagnosticados com AEH, sendo 11 com AEH por deficiência de C1-INH e 3 com AEH-FXII.

As manifestações mais comumente relatadas foram edema subcutâneo (87,5%), dor abdominal (78,3%) e obstrução de vias aéreas (47,1%), como representado no **Gráfico 1**. Onze pacientes (9%) eram assintomáticos e foram diagnosticados devido à triagem de familiares. Entre os 12 pacientes com AEH-FXII, 9 eram mulheres. Destas, duas eram assintomáticas e duas já haviam apresentado episódios prévios de edema de vias aéreas.

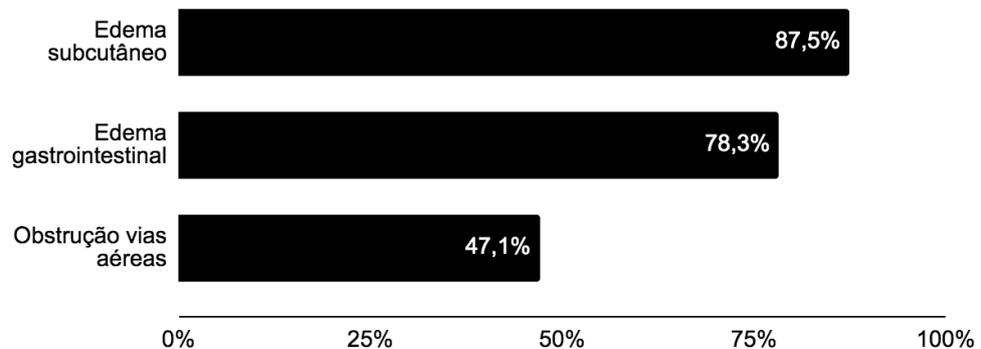


Gráfico 1 - Localização das crises de angioedema

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

Nota: Dados disponíveis de 120 pacientes.

Fatores desencadeantes de crises foram relatados por 87 pacientes (78,4%), sendo os mais frequentes traumas (59%) e estresse (49,5%) (**Gráfico 2**). Dentre 62 mulheres sintomáticas, 18 (29%) apresentaram crise devido ao uso de anticoncepcionais orais (ACO) e 17 (27,4%) relacionaram o período menstrual ao desencadeamento de crises.

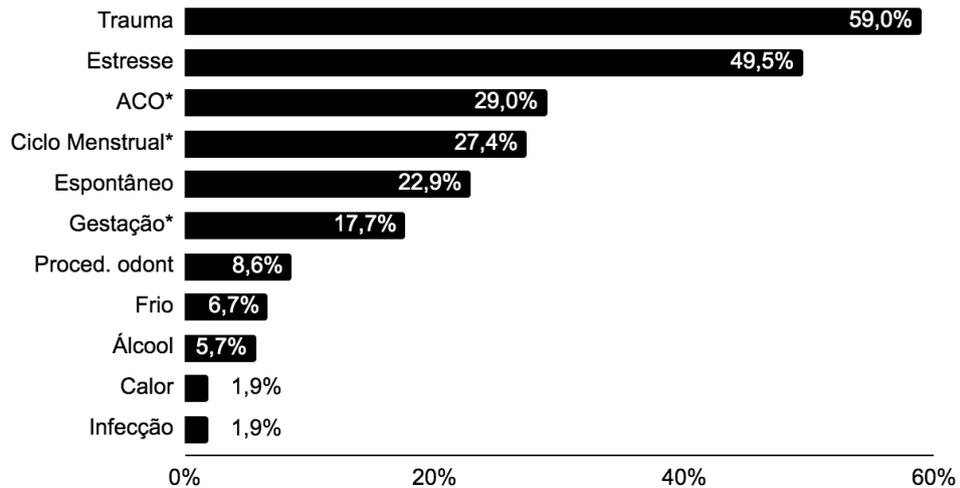


Gráfico 2 - Fatores desencadeantes de crises

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

Notas: Dados disponíveis de 105 pacientes.

*Avaliado somente entre a população feminina (62 pacientes).

A idade de início de sintomas nos pacientes com deficiência ou disfunção do C1-INH variou de 1 a 52 anos (média: 12,8 anos; mediana: 10 anos). No grupo de pacientes com AEH com C1-INH normal a idade de início dos sintomas variou de 6 a 64 anos (média: 26,9 anos; mediana: 19 anos).

Apenas 9 pacientes (7,5%) tiveram o diagnóstico de AEH estabelecido antes dos 10 anos de idade, 8 dos quais foram diagnosticados por triagem após diagnóstico de familiares. Por outro lado, o início dos sintomas até essa faixa etária foi descrito em 55 indivíduos (45%) (**Gráfico 3**). O tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico variou de 0 a 70 anos (média: 16 anos).

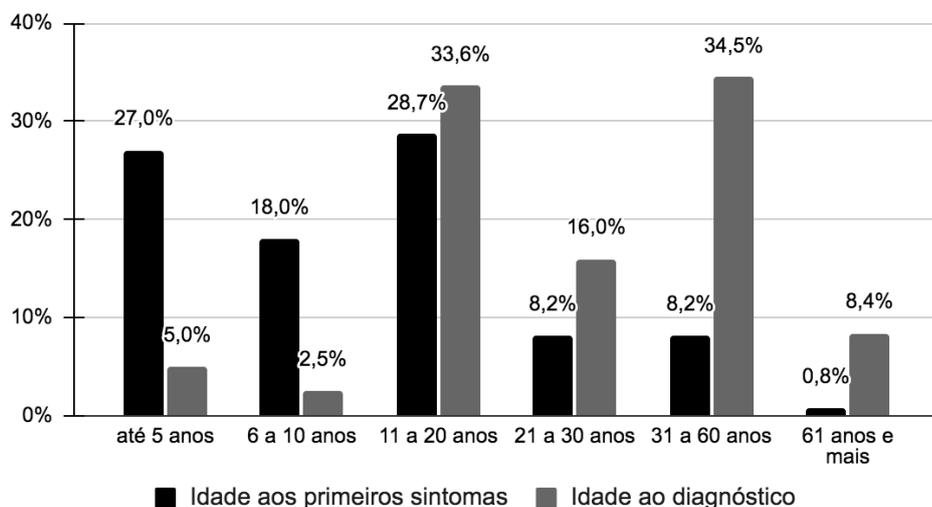


Gráfico 3 - Idade de início dos sintomas e idade ao diagnóstico em 124 pacientes
Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

O número de consultas/ano por paciente variou de 1 a 8 (média: 3) entre os anos de 2011 e 2016, sendo 24 pacientes atendidos em 2011, 24 em 2012, 32 em 2013, 44 em 2014, 52 em 2015 e 42 em 2016. No período de 2017 a 2019, o número de consultas/ano por paciente variou de 1 a 6 (média: 2), sendo 46 pacientes atendidos em 2017, 48 em 2018 e 58 em 2019. O número de registros no Projeto acompanhou o crescimento anual do número de novos pacientes atendidos no serviço, conforme representado pelo **Gráfico 4**.

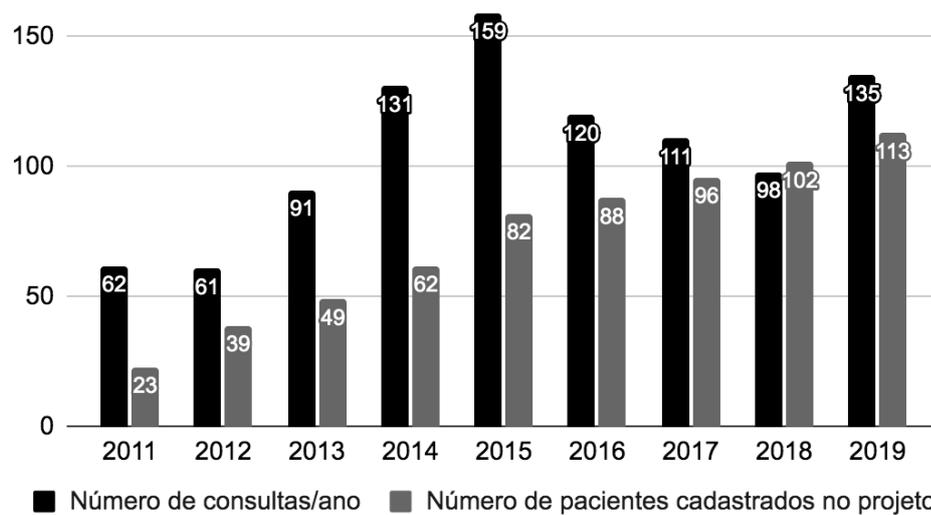


Gráfico 4 - Evolução do número de consultas e número de pacientes no projeto de atenção integral ao paciente com AEH de 2011-2019

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

Tratamento profilático de longo prazo com andrógeno, danazol ou oxandrolona, foi prescrito para 59 (47,5%) pacientes e com ácido tranexâmico para 17 (13,9%). O inibidor de C1 foi utilizado para 3 pacientes (2,5%) e 19 pacientes (15,6%) referiram uso prévio de plasma fresco congelado em momentos de crise de angioedema.

Na avaliação dos atendimentos das emergências, observou-se que no período de 2012 a 2019, 59 pacientes apresentaram 419 crises com necessidade de atendimento em emergência e fizeram uso do medicamento de crise icatibanto (média: 52,37 crises/ano). Desses pacientes, 21 (16,9%) apresentaram no mínimo um atendimento por sintomas de angioedema de laringe, sem óbitos cadastrados. A localização de crise mais comumente descrita foi a abdominal, em 155 atendimentos (36,9%), seguida por 121 crises de edema facial (28,9%), como descrito no **Gráfico 5**.

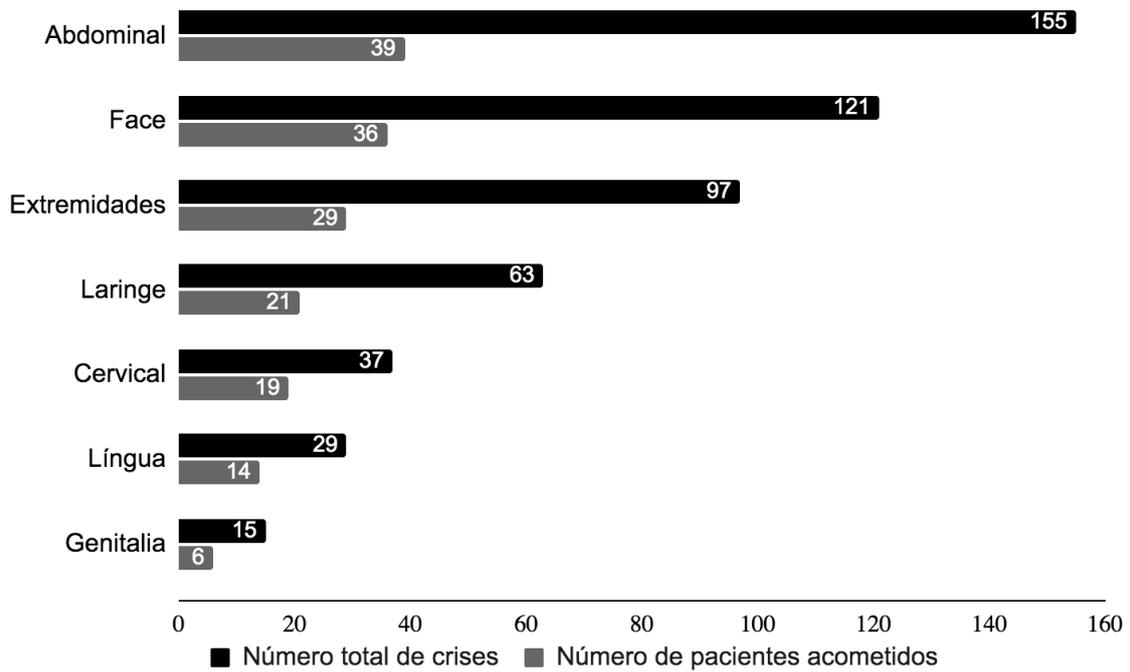


Gráfico 5 - Localização das crises e número de pacientes que necessitaram de medicação de emergência (2012-2019)

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

4 DISCUSSÃO

Nossa casuística integra dados ambulatoriais e de emergência de 124 pacientes cadastrados em um projeto de assistência ao portador de AEH. As ações implementadas, de forma pioneira no Brasil, permitiram estabelecer um serviço de referência, criar um registro Estadual e disponibilizar medicamento para tratamento de crise no âmbito do SUS.

A prevalência encontrada de AEH com deficiência quantitativa de C1-INH (83,6%), foi superior à de AEH com deficiência funcional de C1-INH (6,6%) e de AEH com C1-INH normal (9,8%), o que está de acordo com dados da literatura e similar às observações de uma casuística do Brasil¹² com 138 pacientes e da França¹³ com 200 pacientes.

Na análise da distribuição geográfica dos casos, verificou-se que 64,5% dos pacientes residiam na Região Metropolitana da Grande Vitória, onde se concentra aproximadamente 50% da população do Espírito Santo.¹⁴ Este achado possivelmente se deve à falta de conhecimento da doença entre profissionais de saúde e consequente subdiagnóstico, principalmente em regiões com reduzido acesso ao sistema de saúde. Em um inquérito realizado entre os participantes da Conferência Nacional de pacientes da *US Hereditary Angioedema Association* (HAEA) em 2015, 47,2% dos respondedores residiam em grandes cidades ou em regiões metropolitanas.¹⁵ Esses achados apontam para a necessidade de ampliar a divulgação da doença entre os profissionais da saúde que residem longe dos grandes centros, incluindo aqui no Brasil, os que atuam na atenção básica.

O sintoma mais frequentemente relatado foi o edema subcutâneo, seguido pelas crises abdominais, em consonância ao observado na Alemanha¹⁶ e ligeiramente inferior ao descrito em registro de pacientes na Grécia¹⁷ e em um centro de referência do Brasil¹². A frequência dessas manifestações reforça que capacitar as equipes dos serviços de urgência para os sinais de alerta do AEH é fundamental.¹ Considerar AEH como hipótese diagnóstica nos casos de dor abdominal sem causa definida e nos casos de edema subcutâneo que não responde ao tratamento convencional do angioedema histaminérgico pode evitar desfechos desfavoráveis.¹

A história prévia de obstrução de vias aéreas relatada por 47,1% dos pacientes confirma o potencial de gravidade da doença e ressalta a necessidade de treinamento dos emergencistas para também considerarem essa hipótese nos casos de angioedema de laringe ou língua que não respondem ao tratamento com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroide. Esse percentual foi superior ao descrito em um inquérito alemão¹⁶ (28,4%) e em um registro brasileiro publicado em 2012¹⁸ (35,7%), mas inferior ao reportado no registro grego¹⁷ (60%) e em outra casuística brasileira¹² (65,6%). Os dados dessas casuísticas foram coletados por metodologia diversa em populações distintas, algumas com acesso aos medicamentos de crise e de manutenção, o que pode contribuir para as diferenças observadas.

O tempo médio decorrido entre a ocorrência dos primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 16 anos, semelhante ao observado em um centro de referência brasileiro¹² que incluiu apenas pacientes com AEH por deficiência de C1-INH (média: 17,7 anos). O atraso diagnóstico é reflexo do pouco conhecimento por parte dos profissionais de saúde, especialmente pediatras, o que não acontece somente em nosso meio. Em um estudo conduzido na Romênia o tempo médio decorrido até o diagnóstico foi de 16,7 anos.¹⁹ Outros autores, no Irã²⁰ e na Coreia do Sul²¹, descreveram intervalos de tempo menores, 11,02 e 7,75 anos, respectivamente. A promoção do conhecimento acerca da doença entre profissionais da atenção básica e pediatras é possível ferramenta para a identificação mais precoce e consequente redução do intervalo entre início de sintomas e diagnóstico do AEH.

O diagnóstico de pacientes assintomáticos em 9% dos cadastrados foi possível por triagem de familiares, prevalência semelhante ao percentual descrito em estudo que incluiu 51 pacientes brasileiros²² e discretamente superior à observada em 82 pacientes dinamarqueses²³. Esse achado evidencia a importância da avaliação dos membros da família, mesmo que assintomáticos. O rastreio possibilita acelerar o processo diagnóstico e detectar portadores em risco potencial de crises fatais.

Outro aspecto importante a ser ressaltado é que 72,3% dos pacientes desta casuística eram de faixa etária economicamente ativa, entre 21 e 60 anos. Crises frequentes e mal manejadas acarretam incapacidade física, redução da produtividade laboral, absenteísmo ao trabalho, sofrimento psíquico e podem evoluir para óbito.^{24,25} Dessa forma, os custos diretos e indiretos gerados devem ser considerados em todas

as decisões tomadas no manejo desses pacientes. O tratamento efetivo a curto e longo prazo e com poucos efeitos colaterais é imprescindível para melhorar a qualidade de vida e reduzir os custos diretos e indiretos gerados pela doença.

Tratamento profilático de longo prazo com andrógeno atenuado foi prescrito para 59 pacientes e outros 17 usavam ácido tranexâmico, esse último fornecido pela SESA ES. Destaca-se que o PCDT MS, prevê somente o fornecimento de danazol para o tratamento do AEH e não contempla medicamentos disponíveis em outros países, como o concentrado de C1- INH derivado de plasma e o imunobiológico recentemente desenvolvido lanadelumabe, que inibe a calicreína plasmática.^{9,10} Dessa forma, destaca-se a necessidade de políticas públicas que possibilitem o acesso a fármacos de primeira escolha, os quais apresentam menor potencial de efeitos colaterais quando comparados aos andrógenos atenuados.

Considerando que os ajustes de dose dos medicamentos para profilaxia de longo prazo se baseiam nos sintomas clínicos do paciente, o monitoramento de crises quanto à frequência e gravidade deve ser cautelosamente documentado, a fim de que seja empregada terapêutica mais adequada, segundo características individuais do paciente.¹ Não há na literatura recomendações de frequência mínima para consultas de seguimento ambulatorial. Recomenda-se avaliação laboratorial a cada 6 meses e imagiológica a cada 12 meses para pacientes em uso de androgênios.^{1,10}

A falta de seguimento regular e a não indicação de tratamento profilático de curto ou longo prazo para os que necessitam pode resultar em crises com risco potencial de ocorrência do evento mais temido no AEH, que é a asfixia por edema de laringe. Nos Estados Unidos entre 1979 e 2010 essa foi a principal causa de óbito em pacientes com AEH²⁶ e um estudo brasileiro¹¹ mostrou que 29% dos pacientes avaliados relataram óbitos em familiares por asfixia. Em nossa casuística, oito famílias das 22 cadastradas, apresentavam história de óbito de familiares por edema de laringe. Outro fator importante para segurança desses pacientes é o acesso ao tratamento de crise, o qual deve estar disponível, mesmo para aqueles que não necessitam de tratamento profilático de longo prazo. Mediante disponibilidade e uso adequado de medicação de crise, a asfixia deixa de ser a principal causa de morte no AEH, o que ressalta a importância do acesso aos medicamentos para crise e seu tratamento precoce.²⁷ Ademais, a abordagem precoce das crises com medicamento

apropriado reduz hospitalizações, evita o absenteísmo e possivelmente reduz custos.²⁸ Entretanto, a falta de acesso a medicamento para crise, incluindo formulações para autoaplicação, como o inibidor de C1 e o icatibanto, ainda é a realidade dos portadores de AEH no Brasil, o que agrava os riscos inerentes à doença, contribui para maior risco de óbito por edema de laringe e piora a qualidade de vida dos pacientes.

De forma pioneira no Brasil, a implementação do Projeto de atenção integral ao portador de AEH e posterior parceria com a SESA ES, proporcionou a disponibilização de icatibanto nas emergências e a capacitação das equipes de assistência desses serviços. Os pacientes cadastrados são orientados quanto aos serviços de emergência de referência aos quais podem se dirigir quando em crise. Para os indivíduos que moram em locais onde não há emergências próximas é disponibilizado o icatibanto para uso domiciliar, observados os cuidados de armazenamento e biossegurança. O registro dos atendimentos nas emergências pode permitir a identificação de pacientes com necessidade de prescrição ou de ajuste no tratamento profilático e a busca ativa dos pacientes para acompanhamento ambulatorial.

Desde a implementação do projeto, 47,58% dos pacientes buscaram atendimento de urgência e fizeram uso de icatibanto, sendo que 35,5% deles apresentaram ao menos um episódio de edema de laringe. A crise que mais levou os pacientes à emergência foi a abdominal, seguida por angioedema de face, extremidades e edema de laringe. A literatura ainda carece de estudos que detalhem a localização do edema na vigência de crise em atendimento emergencial e subsequente uso de icatibanto ou outro medicamento. Em uma coorte francesa de 200 pacientes, foram descritas 2.368 crises ao longo de 2 anos, sendo a localização mais frequentemente observada também a abdominal.¹³ O edema de laringe ocorreu em 5% dessas crises, percentual esse inferior ao observado em nossa casuística, que foi de 15%.

No ano de 2019, 23,38% dos nossos pacientes buscaram atendimento de urgência, percentual maior que o observado no inquérito realizado entre pacientes da HAEA, no qual 16% dos avaliados por meio de questionário eletrônico necessitaram desse tipo de atendimento ao longo de um ano.²⁹ A falta de acesso ao medicamento

para uso domiciliar possivelmente aumenta o número de pacientes que buscam a emergência durante as crises e atrasa o início do tratamento, pois exige deslocamento até o serviço de referência. Além disso, alguns pacientes podem recorrer ao atendimento somente na vigência de crises graves, não seguindo a recomendação de tratamento precoce das crises.

O diagnóstico precoce, a compreensão da doença e o acesso ao tratamento são seguramente os principais elementos de impacto na qualidade de vida, dinâmica familiar e laboral do paciente com AEH. Por isso, a busca ativa para diagnosticar familiares e a divulgação da doença foram práticas rotineiras durante os nove anos do Projeto e contribuíram para expansão do serviço e sensibilização dos gestores no sentido de desenvolver políticas públicas voltadas para esses pacientes.

5 CONCLUSÃO

O angioedema hereditário, pela multiplicidade, imprevisibilidade e gravidade de suas manifestações clínicas, é uma doença complexa, para a qual o reconhecimento precoce se torna um desafio. O importante atraso encontrado entre início dos sintomas e diagnóstico, substancia a necessidade de divulgação da doença entre profissionais de saúde, pacientes e a comunidade científica. O estudo constatou menor percentual de pacientes fora dos grandes centros, o que pode indicar subdiagnóstico.

Dada a baixa prevalência da doença, o número de pacientes nessa casuística foi limitado. A implantação e consolidação de dados globais de doenças raras, como o AEH, deve ser compreendida como etapa fundamental para que resultados mais robustos sejam alcançados.

Os resultados deste estudo ampliam o conhecimento de dados regionais sobre o AEH. Parcerias entre serviços universitários e Secretarias de Saúde estaduais podem contribuir para a implementação de políticas públicas que melhorem a assistência aos pacientes com doenças raras. Os autores estimam contribuir na difusão de informações acerca da doença, e, principalmente, dar maior visibilidade às doenças raras, ainda por considerarem que o conhecimento e a ciência são potentes ferramentas de transformação social, a despeito dos obstáculos encontrados.

REFERÊNCIAS

- 1 Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(1):23-48.
- 2 Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69:602-16.
- 3 Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 2002;347:621-2.
- 4 Bork K, Wulff K, Steinmüller-magin L, Braenne I, Staubach-renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018;73(2):442-50. Erratum in: *Allergy.* 2018;73(12):2412.
- 5 Bafunno V, Firinu D, D'apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin- 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1009-17.
- 6 Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-magin L, Braenne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema co-segregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479-81.
- 7 Ariano A, D'apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989-92. doi:10.1111/all.14454. 2020
- 8 Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann of Allergy Asthma and Immunol.* 2012;109:395-402.
- 9 Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;2213-2198(20)30878-3.
- 10 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 109, de 23 de abril de 2010*. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil.* * Republicada por ter saído no DOU nº 47, 11 mar 10. Seção 1. p 62, com incorreções no original.
- 11 Abdon Barbosa A, De Oliveira Martins R, Martins R, Grumach AS. Assessment on hereditary angioedema burden of illness in Brazil: A patient perspective. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(3):193-7.

12 Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2019;59:341-4.

13 Javaud N, Bouillet L, Rabetrano H, Bitoun A, Launay D, Lapostolle F, et al. SOS-HAE Collaborative Study Group. Hereditary angioedema: Clinical presentation and socioeconomic cost of 200 French patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;7(1):328-30.

14 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Estimativas da população residente no Brasil e Unidades da Federação [acesso em 10 nov 2020]. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf

15 Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):212-23.

16 Magerl M, Gothe H, Krupka S, Lachmann A, Ohlmeier C. A Germany-wide survey study on the patient journey of patients with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:221.

17 Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(4):326-32.

18 Grumach AS, Valle SO, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MM, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):338-44.

19 Gabos G, Nadasan V, Mihaly E, Dobru D. Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency in Romania: First National Study, Diagnostic and Treatment Challenges. *Iran J Immunol*. 2020;17(3):226-35.

20 Kargarsharif F, Mehranmehr N, Zahedi Fard S, Fazlollahi MR, Ayazi M, Mohammadzadeh I, et al. Type I and Type II Hereditary Angioedema: Clinical and Laboratory Findings in Iranian Patients. *Arch Iran Med*. 2015;18(7):425-9.

21 Jung J, Suh DI, Park HJ, Kim S, Kwon HS, Yang MS et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: a nationwide multicenter study. *International Archives Of Allergy And Immunology*. 2018;176(3-4):272-9.

22 Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: the strength of recognition (51 cases). *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(12):e7813.

- 23 Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009; 161(5):1153-8.
- 24 Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(1):47-53.
- 25 Javaud N, Fain O, Durand-Zaleski I, Launay D, Bouillet L, Gompel A, et al. Specialist Advice Support for Management of Severe Hereditary Angioedema Attacks: A Multicenter Cluster-Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2018;72(2):194-203.
- 26 Fu J, Tobin MC, Thomas LL. Neutrophil-like low-density granulocytes are elevated in patients with moderate to severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):635-40.
- 27 Perego F, Gidaro A, Zanichelli A, Cancian M, Arcoleo F, Senter R, et al; ITACA (Italian network for C1 inhibitor Angioedema). Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1772-4.
- 28 Javaud N, Gompel A, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Cantin D, Smaiti N et al. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(6):499-503.
- 29 Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(4):314-20.