

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA
(EMESCAM)

MURILO ANDRADE SANTANA
RAFAEL CICONI ARANTES

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL
CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS
NO ESPÍRITO SANTO**

VITÓRIA
2015

MURILO ANDRADE SANTANA
RAFAEL CICONI ARANTES

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS NO
ESPÍRITO SANTO**

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

Orientadora: Prof. Dr^a. Faradiba Sarquis
Serpa
Co-orientadora: Dr^a. Eliana Zandonade

VITÓRIA
2015

MURILO ANDRADE SANTANA
RAFAEL CICONI ARANTES

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: PREVALÊNCIA E PERFIL CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS NO ESPÍRITO
SANTO**

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 18 de setembro de 2015

COMISSÃO EXAMINADORA



Profª Dr. Faradiba Sarquis Serpa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Drª Flávia Imbroisi Valle Errera
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória



Drª Regina Célia Tonini
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória

Dedicamos este trabalho a todos os pacientes que são portadores de Angioedema Hereditário, e esperamos contribuir para uma melhor assistência, qualidade de vida, suporte e conhecimento.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo privilégio de desfrutar oportunidades maravilhosas, e pela saúde para que fosse possível atingir nossos objetivos. À professora Dr^a Faradiba Sarquis Serpa e Dr^a Eliana Zandonade pela orientação neste trabalho. Ao Grupo de Angioedema da Santa Casa de Misericórdia de Vitória pela oportunidade da realização desta pesquisa. Em especial à Dr^a Fernanda Lugão Campinhos e Dra Therezinha Ribeiro Moyses pela orientação, incentivo e aprendizado nos ambulatórios. À professora Maria das Graças Mattede pelo auxílio. E aos nossos familiares que nunca cessaram o apoio e incentivo durante todo esse período.

RESUMO

Introdução: O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética que resulta em distúrbios nos sistemas complemento, da coagulação e cininas. A prevalência é estimada de 1:30.000 a 1:150.000. Manifesta-se principalmente por episódios recorrentes de edema subcutâneo, dor abdominal e edema de laringe.

Objetivo: Estimar a prevalência e estabelecer o perfil clínico-epidemiológico dos portadores de AEH residentes no Espírito Santo.

Método: Foi realizado um estudo de corte transversal, descritivo, através do levantamento de dados de pacientes com diagnóstico confirmado de AEH cadastrados no ambulatório de referência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e de clínicas privadas.

Resultados: Até agosto de 2015, foram identificados 91 pacientes com AEH no Espírito Santo, indicando uma prevalência de 1:38.625. Desses, 51% eram do sexo feminino e 49% do sexo masculino. A faixa etária variou entre 7 e 89 anos (média: 37,6 anos). Quanto a raça, 31% eram brancos, 24% pardos e 25% negros. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 17,3 anos em média. Na classificação quanto ao tipo de AEH, 74% eram do Tipo I, 11% do Tipo II, 4% do tipo III. A localização mais frequente dos episódios de angioedema foi em mãos, presente em 76% dos casos. Sobre o tratamento de manutenção, 59% necessitaram desse tipo profilaxia, sendo que desses, 81% utilizavam Danazol, 15% Ácido Tranexâmico e 4% Danazol e Ácido Tranexâmico.

Conclusão: A prevalência de AEH no Espírito Santo é compatível com a descrita na literatura. O diagnóstico é tardio, reforçando a necessidade de realizar atividades educativas relacionadas ao AEH, tanto para população geral quanto para os profissionais da saúde, garantindo assim rapidez no diagnóstico e acesso dos pacientes à terapia adequada.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, Prevalência, Perfil Clínico.

LISTA DE SIGLAS

AEH	Angioedema Hereditário
C1-INH	Inibidor de C1
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ABRANGHE	Associação Brasileira de Angioedema Hereditário
FXII	Fator Doze
F12	Fator Doze
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
UI	Unidades Internacionais
EV	Endovenoso

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 OBJETIVOS	16
1.1.1 Objetivo Geral	16
1.1.2 Objetivos Específicos	16
1.1.3 Justificativa.....	16
2 METODOLOGIA	17
2.1 QUESTÕES ÉTICAS.....	19
3 RESULTADOS	20
4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	24
5 RECOMENDAÇÕES	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXOS	32
ANEXO A	32
ANEXO B	33
ANEXO C	34
ANEXO D	39

1 INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética rara, transmitida por um padrão de herança autossômica dominante, descrita em 1888 por Willian Osler.¹ Estima-se que a prevalência do AEH seja aproximadamente 1:30.000 (1:10.000 a 1:150.000), acometendo diferentes grupos étnicos e representando 2% de todos os casos de angioedema.² No Brasil, considerando população de 204.712,806, devem existir aproximadamente 4.094 casos da doença.³ No Espírito Santo, cuja população é de 3.514.952 existem, provavelmente, 23 a 351 pacientes portadores de AEH.⁴

Apesar de ser uma doença de herança autossômica dominante, em 20 a 25% dos casos a história familiar está ausente, podendo se observar mutações espontâneas novas. Já foram identificadas aproximadamente 200 mutações associadas ao AEH, evidenciando assim a heterogeneidade genética da doença.²

A maioria dos casos de AEH está associada à alteração na proteína Inibidor de C1 esterase (C1-INH), sendo tradicionalmente classificado em dois tipos, de acordo com as concentrações e atividade funcional do C1-INH. O tipo I (disfunção quantitativa), engloba a maioria (85%) dos casos, e o tipo II (deficiência funcional), corresponde a 15% dos casos. Mais recentemente, outro grupo de pacientes com AEH foi descrito sem associação a quaisquer anormalidades de C1-INH, sendo denominado AEH do tipo III, o qual parece estar associado a elevados níveis de estrogênio exógeno e/ou a mutações no gene do fator XII da coagulação.^{5,6}

Atualmente o AEH é classificado de acordo com a presença de alterações do C1-INH em dois grupos. No primeiro grupo estão os casos de AEH com deficiência do C1-INH quantitativa ou funcional e no segundo grupo os casos com C1-INH normal que inclui os casos com mutação do gene do fator XII da coagulação (AEH-FXII) e sem causa genética conhecida (AEH-desconhecido).

O C1-INH é uma proteína membro da superfamília das Serpinas, codificada pelo gene denominado *SERPING1*.⁷ Esse gene é constituído por 8 éxons distribuídos em uma região de 17kb e está localizado na sub-região q12-q13 do cromossomo 11.^{8,9} A proteína madura codificada pelo *SERPING1* tem 478 aminoácidos, massa molecular de 76 kDa e contém 13 sítios de glicosilação. O C1-INH consiste em um domínio N-terminal de 113 aminoácidos e um domínio serpina de 365 aminoácidos. A atividade enzimática está localizada no domínio serpina.¹⁰

A OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) é uma base de dados de genes e das desordens genéticas conhecidas associadas a esses genes. A cada doença e gene é atribuído um dígito com seis algarismos. O AEH tipos I e II são identificados pelo código #106100, e o tipo III #610618.

As mutações que causam AEH do tipo I, ocorrem em toda a extensão do gene, e resultam em proteínas truncadas que não são eficientemente secretadas, levando a níveis antigênicos e funcionais do C1-INH diminuídos. As mutações que levam ao tipo II ocorrem normalmente no éxon 8 que é o sítio ativo da molécula gerando níveis normais, porém com atividade funcional reduzida.¹⁰

O maior grupo de mutações no gene *SERPING1* constituem mutações *missense* (34,2%), seguidas por alterações de *frameshift* (24,4%), defeitos *splice-site* (9,4%), mutações *nonsense* (7,1%), pequenas inserções ou deleções (6,8%) e mudanças no promotor (1,1%).^{11,12} A taxa de mutações espontâneas no *SERPING1* é de 25%.¹¹ Tem sido descrita uma fraca correlação entre o tipo de mutação, os níveis plasmáticos de C1-INH e o fenótipo da doença.^{8,11} Há grande variabilidade na frequência e na gravidade dos sintomas, e estes não se correlacionam com o tipo de defeito genético.¹⁰

Com raras exceções, todos os pacientes com deficiência de C1-INH são heterozigotos para a mutação genética, sendo assim, os níveis funcionais esperados para o C1-INH em pacientes com AEH tipo I ou II seriam em torno de 50%, se for considerado adequado o funcionamento do alelo normal.¹³ No entanto, os níveis plasmáticos desses pacientes geralmente se encontram

abaixo dos 50%. Uma hipótese para essa diminuição é que a queda dos níveis de C1-INH resulta em um aumento da ativação de algumas ou de todas as proteases reguladas por ele. Essas proteases ativadas consomem o C1-INH, produzindo assim, níveis séricos bem abaixo dos 50% esperados.¹⁰

No AEH tipo III, descrito mais recentemente, foram identificadas duas diferentes mutações missense no éxon 9 do gene codificador do Fator XII da coagulação de famílias alemãs.¹³ Desde então, muitas famílias com indivíduos portadores de AEH com níveis normais de C1-INH foram descritas.¹⁰ Classificam-se esses pacientes como “AEH com mutação no gene F12”, ou “AEH-FXII”. O mecanismo pelo qual mutações no gene do FXII levam ao angioedema não é completamente conhecido, porém sabe-se que uma das mutações no gene do fator XII leva à aumento na sua bioatividade, com consequente aumento nos níveis de bradicinina. Apesar disso, na maioria dos pacientes que apresentam AEH com níveis de C1-INH normais, não são identificadas mutações em FXII. Esses pacientes são classificados “AEH-desconhecido”.¹⁵

O papel biológico do C1-INH consiste em regular vários sistemas, como: complemento, da via intrínseca da coagulação e das cininas. Devido ao prejuízo no funcionamento desses sistemas, ocorre aumento da produção de bradicinina, principal mediador do AEH, com consequente dilatação localizada e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos na derme profunda ou tecido submucoso resultando em edema dos tecidos.^{16,17} Nos casos de AEH sem deficiência de C1-INH, a fisiopatologia do edema não se encontra bem definida. Entretanto, existem diversas similaridades clínicas e de resposta ao uso de inibidor do receptor de bradicinina indicando que a bradicinina também é o principal mediador.¹⁸

Os sintomas podem ter início em qualquer idade, mas em aproximadamente 50% dos casos, as manifestações clínicas têm início na infância, geralmente entre 5 e 11 anos de idade.¹⁹ Existem descrições de casos que os sintomas iniciaram aos 90 anos de idade.²⁰ Possivelmente, esses pacientes já

apresentavam alterações bioquímicas e em algum momento da vida um fator desencadeante levou ao surgimento dos sintomas.

O edema cutâneo é a manifestação mais freqüente do AEH e envolve principalmente extremidades, face, tronco, pescoço, nádegas e genitália. Os episódios de angioedema ocorrem em diferentes localizações em mucosas, incluindo trato geniturinário, intestino e laringe. O edema é profundo, não pruriginoso, pode ser doloroso, com duração de até 72 a 96 horas e não responde ao tratamento com corticoide, anti-histamínico ou adrenalina.^{2,20} Embora muitas crises ocorram de forma espontânea, fatores desencadeantes podem ser identificados como traumas, estresse, infecções, procedimentos cirúrgicos, uso de estrogênio e de inibidores da enzima conversora da angiotensina.^{2,22}

Os sintomas mais temidos e graves são aqueles que acometem as vias respiratórias. Geralmente o angioedema acomete a boca e se estende para a laringe. As crises podem resultar em óbito por edema de laringe e asfixia, sendo muitos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, com taxa de mortalidade de 25 a 40% nos que não são identificados e tratados corretamente.² Mais de 1/3 dos indivíduos apresenta edema de laringe em algum momento da vida, entre os 11 e 45 anos de idade.²³

O AEH é uma doença potencialmente grave, que cursa com significativa morbidade e perda transitória da capacidade laborativa (estima-se que os pacientes com AEH apresentam algum grau de incapacidade durante 20 a 100 dias por ano).² A morbidade do AEH está associada principalmente a duas manifestações clínicas: o edema de laringe e o edema de alças intestinais. Os pacientes com acometimento gastrointestinal podem ser submetidos a intervenções cirúrgicas desnecessárias, pois o aparelho digestório pode ser o principal, ou único órgão envolvido, simulando quadro de abdome agudo cirúrgico.

Para facilitar e padronizar o diagnóstico do AEH, foram propostos critérios clínicos e laboratoriais, segundo os quais a doença é confirmada quando o paciente apresenta pelo menos um critério clínico principal e um critério

laboratorial. Em caso de forte suspeita diagnóstica, mas sem possibilidade de realização da investigação laboratorial, pode ser válida a utilização de medicamentos para teste terapêutico. São considerados critérios clínicos principais: a presença de angioedema subcutâneo não inflamatório, sem urticária, autolimitado, frequentemente recorrente, com duração por mais de 12 horas; dor abdominal sem etiologia orgânica definida, frequentemente recorrente, com duração superior a 6 horas e edema laríngeo recorrente. Os critérios laboratoriais são: C1-INH quantitativo <50% do valor normal, em duas amostras distintas, em condições basais e após o 1º ano de vida; atividade funcional do C1-INH quantitativo < 50% do valor normal em duas amostras distintas, em condições basais e após o 1º ano de vida; mutação no gene do C1-INH alterando a síntese da proteína ou sua função.¹⁰ A presença de história familiar de angioedema ou dor abdominal recorrentes ou edema de laringe são considerados como critério clínicos secundários.

O diagnóstico laboratorial dos tipos I e II é feito por meio da dosagem dos níveis sanguíneos de C4 e C1-INH quantitativo e qualitativo. O estudo genético é útil em confirmar AEH por deficiência de C1-INH antes de um ano de idade e em sangue de cordão, além de contribuir para o diagnóstico de angioedema tipo III.^{19,24}

Em relação ao diagnóstico diferencial relacionado ao AEH, alguns dados clínicos podem auxiliar na diferenciação com os casos de angioedema de natureza alérgica. Os pacientes portadores do angioedema alérgico respondem bem à terapêutica com anti-histamínicos, por ser uma reação mediada principalmente pela liberação de histamina de mastócitos. O mesmo não acontece nos pacientes portadores de AEH. Enquanto na reação alérgica em algumas horas os sintomas alcançam a intensidade máxima, no AEH a evolução é mais lenta. A resolução do quadro clínico de AEH pode demorar horas ou dias, enquanto na alergia o quadro entra em regressão em minutos após início da terapia. Doenças autoimunes, como como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), podem cursar com a produção de autoanticorpos direcionado para o C1-INH e simular casos de AEH. Diferencia-se do AEH devido à idade de instalação, geralmente tardia, e ausência de história familiar. Outro tipo de

AEA encontra-se associado às doenças linfoproliferativas nas quais há um aumento do catabolismo do C1. Além disso, há, também, o angioedema mediado por bradicinina, sem envolvimento do C1-INH, devido ao uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina.^{2,25} Todas estas condições devem ser consideradas na avaliação do paciente com suspeita clínica de AEH.

O manejo dos pacientes com AEH requer identificação e redução dos fatores desencadeantes tratáveis, profilaxia a curto e a longo prazo, quando corretamente indicados e tratamento dos episódios agudos.²⁶

Os andrógenos atenuados são utilizados como tratamento profilático, seja por longo ou curto prazo. Os principais medicamentos utilizados são o Danazol, a Oxandrolona e o Estanozolol. No Brasil, o Danazol é o mais utilizado, pois é fornecido de forma gratuita pelo sistema único de saúde (SUS).² Embora seja um medicamento que promove a elevação dos níveis de C1-INH e de C4, existem contraindicações e efeitos colaterais que devem ser considerados no ato da prescrição e durante o tratamento. Doses altas destes medicamentos estão associados à ocorrência de virilização, ganho de peso, irregularidades menstruais, elevação dos níveis de colesterol e creatininoquinase, elevação das enzimas hepáticas, micro hematúria, cistite hemorrágica, incluindo também neoplasia hepática maligna e benigna.²⁷ Diante de todos os efeitos indesejáveis, o uso dos andrógenos atenuados é limitado em crianças e contraindicado em gestantes e lactantes.^{27,28} Pacientes que realizam este tipo de tratamento devem ser monitorados com aferição da pressão arterial sistêmica, dosagens de colesterol e enzimas hepáticas periodicamente.²¹

Os agentes antifibrinolíticos, como por exemplo ácido tranexâmico e ácido épsilon aminocaproico, são menos eficazes quando comparados à terapia com andrógenos atenuados, sendo indicados quando há contraindicações ao uso destes. Eles atuam bloqueando a plasmina que, conseqüentemente, evita a ativação do C1 e do fator XII. Está contraindicado o uso do ácido épsilon aminocaproico em pacientes gestantes, devido seu potencial risco de trombose e de teratogenicidade.^{27,28}

A profilaxia à curto prazo é destinada aos pacientes que realizarão cirurgias eletivas, de pequena ou grande complexidade, bem como procedimentos odontológicos. Pode ser utilizado como terapia o uso de plasma fresco congelado (2U EV) na noite anterior, ou no dia da cirurgia. O ácido épsilon aminocaproico também pode ser utilizado, e deve ser administrado vários dias antes do evento desencadeante. Os andrógenos são utilizados de 3 a 5 dias antes do procedimento. Os concentrados do C1-INH são eficazes para a profilaxia em adultos e crianças, e pode ser aplicado de 500U a 1000U por via endovenosa antes do procedimento.²¹

A opção de tratar a crise de AEH depende da associação de alguns fatores, entre os quais pode-se citar a gravidade, o grau de comprometimento do estado geral, incômodo do paciente e disponibilidade da opção terapêutica no momento dos sintomas. As crises de edema podem resultar em acometimento de vias aéreas, do trato digestivo ou edemas cutâneos periféricos, ou ainda associação desses sintomas. Edema de vias aéreas superiores e edema de alças intestinais indicam alta gravidade. As opções terapêuticas que podem ser utilizadas no tratamento das crises são: concentrado de C1-INH derivado do plasma (Berinert®, Cinryze®, Ceter®) ou recombinante (Rhucina®), inibidor de caliceína (Kalbitor®) e antagonista do receptor de bradicinina (Firazyr®).^{2,28}

Desenvolveu-se também, terapias baseadas na inibição da produção de bradicinina (inibidor de caliceína – Ecalantide) e na inativação do seu receptor B2 pelo seu antagonista (Icatibanto). O ecalantide é um inibidor de protease que se liga à caliceína impedindo a produção da bradicinina. Possui uma meia-vida curta, sendo utilizado, portanto, apenas para o tratamento das crises agudas.^{2,28} Já o Icatibanto possui uma alta afinidade pelo receptor de bradicinina.² Desta forma, impede a ligação da bradicinina impossibilitando a geração dos efeitos mediados pela bradicinina.² É administrado por via subcutânea com uma única injeção de 30mg, preferencialmente na região abdominal. O único efeito secundário consistentemente registado por 90% de pacientes tratados é a dor local transitória, inchaço e eritema no local da

injeção. Este medicamento já está aprovado na Europa e EUA para auto-administração e para o tratamento de todos os ataques agudos.

O AEH é uma doença complexa, que acarreta grande repercussão na qualidade de vida dos pacientes, possui alta morbimortalidade, porém é pouco conhecida pelos profissionais da área de saúde, pelos próprios pacientes e pela população. Com o objetivo de mudar o panorama da atenção ao paciente com AEH no Espírito Santo, em 2011, foi criado o projeto de Extensão “Atenção Integral aos portadores de Angioedema Hereditário” que oferece atendimento integral aos pacientes com diagnóstico de AEH, capacita alunos da graduação em Medicina da EMESCAM e profissionais de saúde para manejo adequado da doença. Atualmente estão cadastrados no ambulatório de Angioedema do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), 73 pacientes de 13 famílias, com diagnóstico confirmado da doença.

Sendo assim, é importante estabelecer a prevalência da doença em nosso meio e avaliar os aspectos epidemiológicos, sociais e clínicos dos pacientes portadores de AEH para ampliar a informação aos profissionais de saúde e propor campanhas educativas para os pacientes e seus familiares e população.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Estimar a prevalência de Angioedema Hereditário no Espírito Santo.

1.1.2 Objetivos específicos

Fazer a geodistribuição dos casos de AEH diagnosticados.

Estabelecer perfil clínico-epidemiológico dos portadores de AEH.

Conhecer o número de famílias afetadas pelo AEH no Espírito Santo.

Estabelecer o número de casos em tratamento profilático e tipo de medicamento utilizado.

1.1.3 JUSTIFICATIVA

O número crescente de casos diagnosticados de AEH no HSCMV e a escassez de estudos de prevalência na literatura, motivou a realização de estudo para estabelecer se a prevalência da doença no Espírito Santo é concordante com aquela descrita na escassa literatura disponível até então.

A análise de aspectos epidemiológicos, sociais e clínicos de pacientes portadores da doença poderá auxiliar na tomada de decisões quanto às políticas de saúde pública regionais, ampliar a informação aos profissionais de saúde e propor campanhas educativas para os pacientes e seus familiares e população.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal, retrospectivo, descritivo e analítico, através de uma análise de dados de pacientes residentes no Espírito Santo, com diagnóstico confirmado de AEH, cadastrados no ambulatório de referência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, de três clínicas privadas que acompanham pacientes portadores de AEH e de dados da Secretaria de Saúde do Espírito Santo sobre dispensação de medicamentos.

O Estado do Espírito Santo está localizado na região Sudeste do Brasil, com uma área de 46.096,925 km², uma população de 3.514.952 (segundo censo de 2010) e densidade demográfica de 76,25 hab/km². Possui elevado nível de urbanização e engloba 78 municípios, com uma renda per capita de R\$ 1.052.⁴

O Serviço de referência para atendimento de pacientes com suspeita de AEH no Espírito Santo é o ambulatório de Angioedema do HSCMV. Não existem outros ambulatórios públicos de alergia e imunologia que atendam esse agravo no Espírito Santo.

Foram analisados dados de prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de AEH, em tratamento no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, e, foram enviados para as três clínicas privadas, formulários contendo questionamentos sobre as variáveis: número de pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado, número de famílias, número de casos por família, gênero, município de residência, faixa etária, medicação em uso, (ANEXO A) e uma cópia do Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados (ANEXO B). Os formulários foram preenchidos pelos médicos responsáveis pelas clínicas. Foram incluídos todos os pacientes em acompanhamento no ambulatório de angioedema do HSCMV e nas clínicas privadas, além daqueles cadastrados na

Secretaria de Saúde do Espírito Santo para dispensação de medicamentos para tratamento profilático do AEH.

Nos pacientes acompanhados no Serviço do HSCMV, foram coletados dos prontuários dados referentes a quantidade de famílias, número de óbitos por família, sexo, raça, idade, idade do início dos sintomas, idade do diagnóstico, classificação da doença (tipos I, II e III), frequência dos sintomas, localização dos sintomas, tratamento profilático e de crise.

Todos os dados foram obtidos originalmente de prontuários dos pacientes, diretamente no Hospital Santa Casa de Vitória e indiretamente nos serviços privados e da Secretaria de Saúde, e posteriormente, foram resumidos nos formulários relativos aos serviços, para produzir os dados efetivamente utilizados na pesquisa. Sendo assim, existiu um risco de quebra de privacidade, porém minimizado pelo fato de que os médicos dos serviços privados não irão utilizar em pesquisa os dados que coletarem, e que os pesquisadores apresentam Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados.

Para estimar a prevalência foram utilizados populacionais do Espírito Santo extraídos do último censo do IBGE (2010). Os casos com diagnóstico confirmado foram geodistribuídos por município de moradia com o auxílio da ferramenta Google Maps.

Como o estudo foi realizado por levantamento retrospectivo de prontuários e dados fornecidos por outros serviços, o que dificulta a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pesquisadores se comprometeram a não revelar a identidade dos pacientes, bem como a utilizar as informações obtidas para fins estritamente científicos, conforme Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados (ANEXO B).

Os dados obtidos através dos levantamentos de prontuários e respostas dos formulários foram alocados em um banco de dados no programa Epi Info, com auxílio do Laboratório de Estatística da UFES (Lestat), os quais foram

transferidos para o programa Microsoft Excel para a análise detalhada. Foram calculadas as prevalências e as frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas.

2.1 QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi protocolado na Plataforma Brasil e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humano da Emescam, antes do seu início, segundo o seguinte número de aprovação 31867414.7.0000.5065.

Os pesquisadores declaram que não há nenhum conflito de interesse na realização dessa pesquisa e que irão cumprir com todos os termos contidos na Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e todas as outras resoluções complementares.

O sigilo das informações encontradas será respeitado por todos os pesquisadores. Garante-se o sigilo de a fim de resguardar a identidade dos indivíduos que participaram do seguinte estudo,

3 RESULTADOS

No Espírito Santo, até agosto de 2015, foram identificados 91 pacientes com diagnóstico de Angioedema Hereditário. Considerando a população do ES no último censo do IBGE (2010), observou-se uma prevalência de 1:38 625. Os 91 pacientes pertenciam a 18 famílias e 16 eram casos isolados, isto é, sem outros parentes com diagnóstico. Foram descritos óbitos por AEH em 8 (50%) famílias.

Quanto a geodistribuição dos casos, 26 residiam em Cariacica, 13 em Serra, 12 em Vila Velha, 8 em Linhares, 8 em Cachoeiro de Itapemirim, 7 em Vitória, 5 em João Neiva, 3 em Barra de São Francisco, 2 em Viana, 2 em Aracruz, 1 em Itaguaçu, 1 em Castelo e 3 não foi informado o local de moradia. (Tabela 1 e Figura 1)

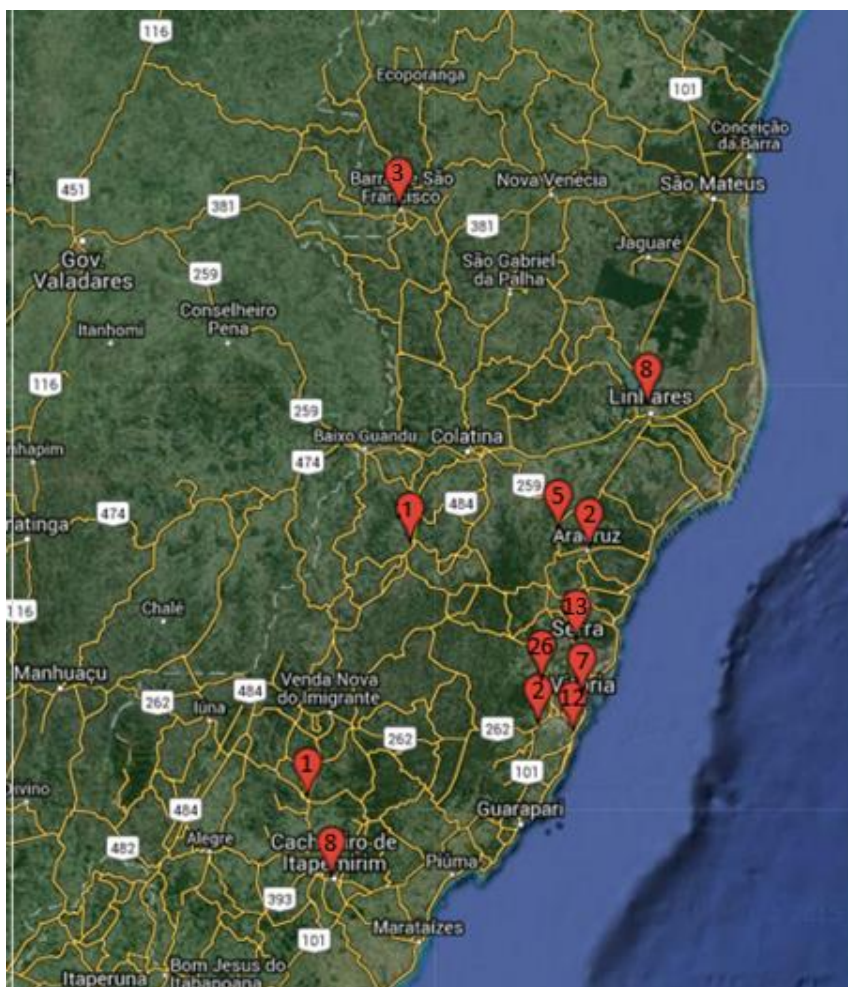


Figura 1- Distribuição espacial dos casos de AEH por município do Espírito Santo.

Dos 91 pacientes identificados no estudo, 61 eram moradores da Grande Vitória, o que corresponde a uma prevalência de 1:25.942 para essa região. A Região Metropolitana da Grande Vitória é uma área geográfica de elevado nível de urbanização, composta pela capital Vitória, juntamente com os municípios de Cariacica, Fundão, Guarapari, Serra Viana e Vila Velha. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴, tem população estimada em 1.687.704 habitantes distribuídos em uma área de 2335,77 Km². Esses sete municípios abrigam quase a metade da população total do Espírito Santo (46%) e 57% da população urbana do estado.

Entre a amostra deste estudo, 46 (51%) pertenciam ao sexo feminino e 45 (49%) masculino (Tabela 2). Quanto à raça, 28 (31%) eram branca, 22 (24%) parda, 23 (25%) negra e 18 (20%) não estavam informados no prontuário (Tabela 2). A faixa etária dos pacientes variou entre 7 e 89 anos (média: 37,6 anos), sendo 7 pacientes (8%) na faixa etária de 0-16 anos, 60 (66%) pacientes na faixa etária de 16-55 anos, 16 (17%) pacientes na faixa etária de mais de 56 anos e 8 (9%) não possuíam a idade informada nos documentos analisados (Tabela 2). A idade de início dos sintomas variou de 6 meses a 68 anos (média: 14,3 anos) e a de diagnóstico variou de 4 a 85 anos (media: 31,6 anos), o que gerou uma média de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de 17,3 anos . (Tabelas 3 e 4).

A faixa etária de início dos sintomas foi diferente entre os sexos masculino e feminino, sendo que o sexo feminino apresentou maior incidência de 0-5 anos (37%), e o masculino em 0-10 anos (50%), sendo que a média do início foi semelhante, com 13.3 anos para o sexo feminino e 15.3 para o masculino (Tabela 5).

Quanto a classificação do AEH, 67 (74%) foram diagnosticados com AEH por déficit na produção do C1INH (Tipo I), 10 (11%) com deficiência funcional de C1INH (Tipo II), 4 (4%) com níveis de inibidor de C1 normais (tipo III) e 10 (9%) não foram relatados dados a respeito do tipo no prontuário (Tabela 6 e gráfico 2). Em duas pacientes de famílias diferentes, que apresentavam quadro clínico sugestivo de AEH com C1INH normal, foi confirmada mutação do Fator XII, por

meio de análise molecular realizada no Laboratório JB Pesqueiro – UNIFESP e Laboratório de Alergia e Imunologia – USP Ribeirão Preto. Dois familiares (irmão e pai) de uma das pacientes, apesar de assintomáticos, também realizaram o exame e houve confirmação de mutação no éxon 9 do Fator XII.

A frequência dos sintomas foi semanal em 8 (9%) pacientes, bimensal em 13 (14%) pacientes, uma vez a cada 2 meses em 9 pacientes (11%), menor que 4 vezes por ano em 29 pacientes (32%) e não informada em 22 pacientes (24%) (Tabela 7).

Em relação à localização dos sintomas, 69 (76%) dos pacientes apresentaram em mãos, 59 (65%) abdominal, 56 (61%) em pés, 53 (58%) em face, 40 (44%) em lábios, 39 (43%) em laringe, 34 (37%) em membros superiores, 33 (36%) em genitais, 26 (29%) em membros inferiores, 25 (27%) em pescoço, 21 (23%) edema em língua, 16 (18%) outros, 14 (15%) cefaléia, e 10 (11%) uretra. (Tabela 8)

Em relação ao tratamento, 54 (59%) pacientes faziam tratamento de manutenção, 31 (34%) pacientes faziam tratamento profilático e 6 (7%) pacientes não tem informações sobre tratamento profilático nos documentos. Daqueles que faziam uso de tratamento profilático, 44 (81%) utilizavam o Danazol, 8 (15%) o Ácido Tranexâmico e 2 (4%) o Danazol associado ao Ácido Tranexâmico. (Tabela 9 e gráficos 1 e 2) Segundo a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo, de janeiro de 2013 a julho de 2015, o medicamento disponibilizado para o controle das crises (inibidor de bradicinina - icatibanto) foi utilizado 59 vezes, por 29 pacientes diferentes, em serviços de urgência de referência, sendo que nenhum deles necessitou mais que uma ampola para resolução da crise.

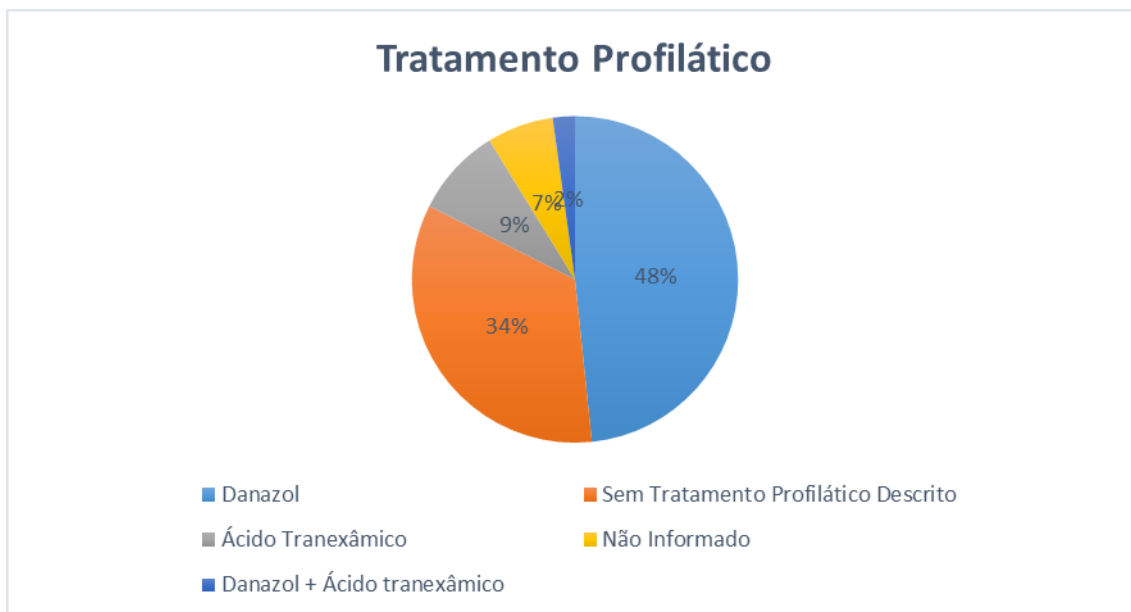


Gráfico 1- Tipo de tratamento profilático instituído para pacientes portadores de AEH no Espírito Santo.

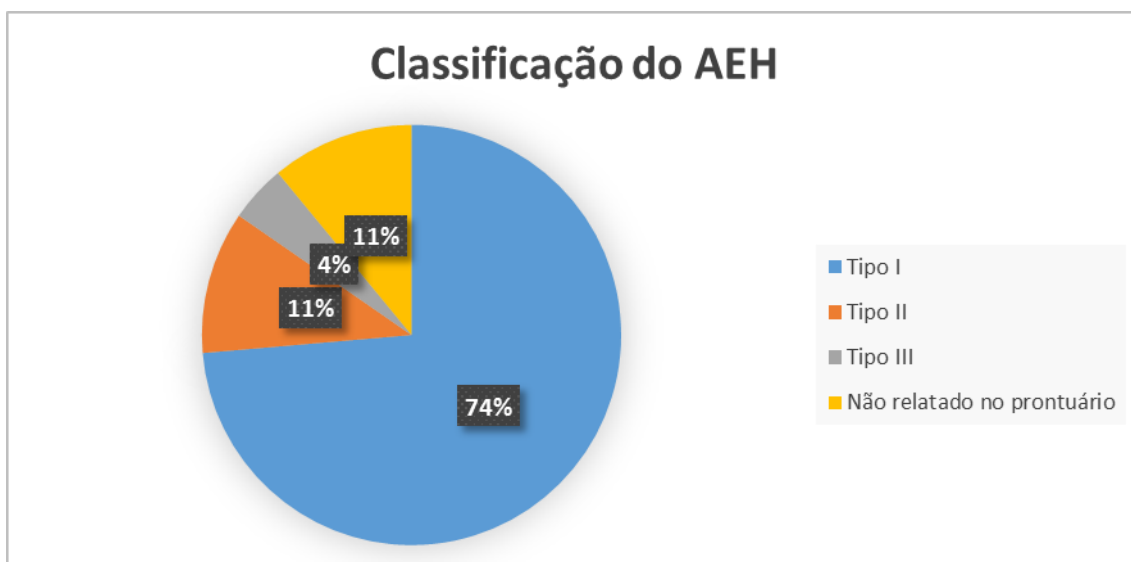


Gráfico 2 - Classificação quanto ao tipo de AEH dos pacientes do Espírito Santo.

Na história familiar, 82 (90%) pacientes informaram ter conhecimento de parentes com AEH, 7 (8%) não tinham conhecimento de familiares com a doença e apenas 2 (2%) não possuíam esse dado informado nos documentos analisados. (Tabela 10)

4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A prevalência de AEH no Espírito Santo foi de 1:38 625, não sendo observada predileção por raça ou sexo, concordando com o que está descrito na literatura.^{16,17} A média de idade ao diagnóstico foi um pouco maior que a referida em outros estudos^{29,30} e a idade de início dos sintomas foi compatível com a descrita na literatura.³⁰

A média de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 17,3 anos, o que reflete a demora de reconhecimento da doença, o que expõe o paciente ao risco de crises graves com consequente óbito. Em outras casuísticas foi observado um atraso diagnóstico de 11.02, 12,8 e 22.8 anos, eventualmente menor que aquele observado neste estudo.^{29,30,31} Esse achado aponta para a necessidade de capacitar os profissionais da saúde em relação à correta identificação dos sintomas e ao manejo adequado dos pacientes, e fornecer informações a população geral sobre a doença e suas características principais, além de demonstrar claramente que durante o período sem o diagnóstico, o paciente fica exposto a um risco de morte por complicações da doença, que seriam evitáveis com o manejo adequado.

A maioria dos pacientes, 74% foi classificada como AEH por disfunção da quantidade do C1INH (Tipo I), 11% com deficiência funcional de C1INH (Tipo II) e 4% com C1-INH normal o que é compatível com a literatura que demonstra que o tipo I é o mais frequente, seguido do tipo II.

Entre os casos estudados, cerca de 10% não tinham história familiar de AEH, o que pode indicar mutação nova. Outros autores descreveram mutações novas entre 20% a 25% dos pacientes de suas casuísticas.^{25,32-34}

Os sintomas da crise de AEH podem ser graves e incapacitantes, associados a alta morbidade e risco significativo de óbito.⁷ Edema em extremidades e dor abdominal foram os sintomas relatados com mais frequência, o que é compatível com o descrito pela literatura.^{31,32} Dor abdominal de forte

intensidade associada à náusea e vômitos, decorrentes de edema de alças intestinais são os sintomas mais incapacitantes. No período de dor intensa, exames de imagem como ultrassonografia e radiografias podem demonstrar ascite e dilatação de alças intestinais. Esse quadro clínico associado aos achados dos exames de imagem, pode ser confundido com outras afecções abdominais e pode levar a intervenções cirúrgicas exploratórias desnecessárias.^{35,36}

Na amostra estudada, 44% já haviam apresentado episódio de edema de laringe, semelhante ao relatado em outros estudos³¹ e em 8 famílias (50% das famílias) ocorreram óbitos devido ao AEH. O risco estimado de morte por asfixia é de 15-33% se a crise não for tratada adequadamente.¹⁸

Devido à significativa morbimortalidade associada ao AEH, o tratamento cuidadoso das crises e a sua prevenção é essencial para o adequado manejo dos pacientes.⁶ Estudos demonstram que as crises de AEH podem refletir em 20-100 dias de algum grau de incapacidade por ano,³⁷ o que corresponderia em prejuízo de até 1.200 – 6.000 dias de atividades usuais e/ou laborais por ano. A constatação de que 66% dos casos estudados estavam na faixa etária de 16-55 anos, reforça a necessidade de acompanhamento e tratamento preventivo adequado pois esse é o período de maior atividade laborativa.

A utilização de medicamento para o tratamento preventivo a longo prazo foi necessária em 59% em nossa casuística. No Brasil, apenas o andrógeno atenuado Danazol está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).⁷ Outros andrógenos como a Oxandrolona e Estanazolol, assim como os agentes antifibrinolíticos Ácido épsilon-aminocaproico e o Ácido Tranexâmico não estão disponíveis no SUS e quando indicados devem ser adquiridos pelos próprios pacientes. Como os andrógenos são mais efetivos para o controle do AEH, geralmente eles são o tratamento de escolha. As drogas antifibrinolíticas são reservadas para pacientes que não toleram os andrógenos anabólicos, ou quando estes estão contraindicados. Em casos graves, onde a dose máxima de andrógeno não é suficiente para o controle das crises, o uso de antifibrinolíticos em associação também pode ser indicado.⁵ Entre os pacientes

diagnosticados no Espírito Santo, 81% utilizavam Danazol, 15% Ácido Tranexâmico e 4% Danazol em associação com Ácido Tranexâmico.

O tratamento das crises de AEH depende de sua gravidade. Nas crises graves ou que envolvem o trato respiratório, há necessidade urgente de tratamento, em decorrência da potencial morbimortalidade.⁶ Entre os medicamentos considerados eficazes e seguros pode-se citar o concentrado de C1-INH e C1-INH recombinante, o inibidor de calicreína (Ecalantide), e o antagonista de receptor de bradicinina (Icatibanto) No Brasil estão liberados pela ANVISA o Icatibanto e o concentrado do C1-INH,⁷ mas nenhum deles é disponibilizado pelo SUS. O Espírito Santo é o único Estado do Brasil que disponibiliza Icatibanto para crises moderadas e graves nas emergências.

Embora grandes mudanças tenham ocorrido em relação ao diagnóstico e tratamento do AEH nos últimos anos, a doença ainda apresenta diagnóstico tardio. Considerando que compromete a qualidade de vida e apresenta elevada morbimortalidade, é de extrema importância que os profissionais de saúde conheçam a doença para identificar e tratar os pacientes de forma adequada. Além disso, esses profissionais podem atuar na prevenção e dar seguimento ao acompanhamento através da criação de serviços de referência.

A procura por conhecimento sobre o AEH tem aumentado nos últimos anos e, em paralelo, a identificação de pacientes antes desconhecidos. A prevalência calculada no estado do Espírito Santo foi compatível com àquela descrita na literatura, porém, se considerarmos apenas pacientes da região metropolitana de Vitória, mais desenvolvida e habitada, a prevalência aumenta de 1:38 625 para 1:25.942. Isso significa que ainda é necessário melhorar o acesso ao diagnóstico laboratorial, ou mesmo difundir o quadro clínico para que médicos não especialistas possam incluir esta doença em possíveis diagnósticos diferenciais, sendo assim possível o diagnóstico fora dos grandes centros.

5 RECOMENDAÇÕES

A fim de padronizar, uniformizar, otimizar e facilitar o acompanhamento e tratamento dos pacientes portadores de AEH o grupo propõe o uso de uma ficha padrão de atendimento para pacientes com diagnóstico de AEH (ANEXO E), a qual proporcionará maior facilidade em análise de dados para pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

1. KHAN, D. A. Hereditary angioedema: historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. **Allergy Asthma Proc**, v. 32, n.1, p. 1-10, jan. 2011.
2. GIAVINA-BIANCHI, P.; FRANÇA, A. T.; GRUMACH, A. S. et al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v.33, n.6, p. 241-50, 2012.
3. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Projeção da População do Brasil. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>> Acesso em 25 ago. 2015.
4. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: http://cidades.ibge.gov.br/download/mapa_e_municipios.php?lang=&uf=es, acesso em 18/05/2014. Acesso 17 jul. 2015.
5. ZURAW, B. L. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. **Transf Apheresis Sci**, v. 29, p. 239-45, dez. 2003.
6. BINKLEY, K. E.; DAVIS, A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, v.106, p. 546-50, set. 2000.
7. CUGNO, M.; ZANICHELLI, A.; FOIENI, F.; CACCIA, S.; CICARDI, M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. **Trends Mol Med**, v. 15, n. 2, p. 69-78, fev. 2009.
8. FERRARO, M. F.; MORENO, A.S.; CASTELLI, E.C.; et. al. A single nucleotide deletion at the C1 inhibitor gene as the cause of hereditary angioedema: insights from a Brazilian family. **Allergy**, v. 66, n. 10, p. 1384-90, out. 2011.
9. FRANK, M. M.; Hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, v. 121, suppl. 2, p. 398-401, fev. 2008.

10. FRANÇA, A. T.; VALLE, S. O. R. **Urticária e Angioedema**: Diagnóstico e tratamento. 3. Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014.
11. BOWEN, T.; CICARDI, M.; FARKAS, H. et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. **Allergy Asthma Clin Immunol**, v.6, n. 24, p. 2-13, 2010.
12. PAPPALARDO E.; CACCIA, S.; SUFFRITTI, C. et. al. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. **Mol Immunol**, v. 45, n. 13, p. 3536-44, ago. 2008.
13. QUASTEL, M.; HARRISON, R.; CICARDI, M. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. **J Clin Invest**, v. 71, n. 4, p.1041-1046, abr. 1983.
14. DEWALD G.; BORK, K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 343, n. 4, p. 1286-1289, mai. 2006.
15. BORK, K.; WULFF, K.; MEINKE, P.; WAGNER, N.; HARDT, J.; WITZKE, G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. **Clin Immunol**, v.141, n.1, p.31-35, out. 2011.
16. VALLE, S. O. R.; FRANÇA, A. T.; CAMPOS, R. A.; GRUMACH, A. S. Angioedema Hereditário. **Rev. bras. alerg. Immunopatol**, v. 33, n. 3, p. 80, 2010.
17. BYGUM, A.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; CABALLERO, T. et al. The Hereditary Angioedema burden of illness study in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology. **BMC Dermatology**, v. 12, n. 4, abr. 2012.
18. BORK, K.; Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 15, 2010.
19. FARKAS, H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. **Allergy Asthma Clin Immunol**, v. 6, n. 18, 2010.
20. FRANK, M. M. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. **Immunol Allergy Clin N Am**, v. 26, p. 653-668, 2006.

21. LANG, D. M.; ABERER, W.; BERNSTEIN, J. A. et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 109, p. 395-402, 2012.
22. BOWEN, T. Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 7, n. 1, p. 1-14, jul.2011.
23. BORK K.; HARDT J.; SCHICKETANZ, K. et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 10, p. 1229-35, mai. 2003.
24. BORK, K.; WULFF, K.; HARDT, J. et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 124, p.129-134, 2009.
25. LONGHURST, H.J.; CARR, S.; KHAIR, K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. **Clin Exp Immunol**, v. 147, n.1, p. 11-17, 2007.
26. CRAIG, T.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; BORK, K. T. et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. **World Allergy Organization Journal**, p. 182-199, 2012.
27. LONGHURST, H.; CICARDI, M.; Hereditary angioedema. **Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 474-81, 2012.
28. GRUMACH, A. S.; Angioedema Hereditário. São Paulo: Editora de Projetos Médicos Ltda, 2009.
29. ZANICHELLI, A. et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. **Orphanet Journal of Rare Diseases** 2015, 10:11
30. ISAO, O.; DAISUKE, H.; SEIJI, N. et al. Clinical and Laboratory Characteristics That Differentiate Hereditary Angioedema in 72 Patients with Angioedema. **Allergology International**, v. 63, pág 595-602, 2014.
31. KARGARSHARIF, F.; MEHRANMEHR, N.; ZAHEDI, F. S. et al. Type I and Type II Hereditary Angioedema: Clinical and Laboratory Findings in Iranian Patients. **Arch Iran Med**, v. 18, n. 7, pág 425-429, 2015
32. ZURAW B, L. Hereditary angioedema. **N Engl J Med**, vol. 359, pág 1027-1036, 2008.

33. BORK, K.; MENG, G.; STAUBACH, P. et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. **Am J Med**, v. 119, pág. 267-274, 2006.
34. PAPPALARDO, E.; CICARDI, M.; DUPONCHEL, C. et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, vol 106. Pág 1147-1154, 2000.
35. GRUMACH, A. S.; Valle, S.O.; Toledo, E. et al. Hereditary angioedema first report of the Brazilian registry and challenges. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, p. 338-344, 2013.
36. CICARDI, M.; ABERER, W.; BANERJI, A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. **European Academy of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, p. 602-616, 2014.
37. LUMRY, W. R.; CASTALDO, A. J.; VERNON, M. K. et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. **Allergy Asthma Proc**, v. 31, n. 5, p. 407-414, 2010.

ANEXO A

Formulário para pesquisa científica de tema: “PREVALÊNCIA DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO NA GRANDE VITÓRIA.” – Pesquisadores: Dra. Faradiba Sarquis Serpa, Murilo Andrade Santana e Rafael Cicconi Arantes.

Instituição:

1) Número de pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado de Angioedema Hereditário: _____

2) Numero de famílias portadoras de Angioedema Hereditário: _____

3) Numero de casos diagnosticados por famílias: _____

2) Sexo dos pacientes com diagnóstico de Angioedema Hereditário:

Sexo Masculino: _____

Sexo Feminino: _____

3) Local de residência:

Vitória: _____ pacientes

Vila Velha: _____ pacientes

Cariacica: _____ pacientes

Serra: _____ pacientes

Fundão _____ pacientes

Guarapari _____ pacientes

Outros (aonde): _____ pacientes

4) Quantos pacientes em tratamento?

4) Dos pacientes em tratamento, qual tipo de medicamento usam?

5) Idade dos pacientes:

Observação: Nenhum dado pessoal será divulgado, o trabalho tem como fim, calcular a prevalência da doença, sem expor nenhuma das partes.

ANEXO B

Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto “**Prevalência de Angioedema Hereditário na região metropolitana da Grande Vitória**” têm conhecimento e cumprirão os requisitos da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, e suas complementares. Comprometem-se a manter a privacidade e confidencialidade dos dados que irão manusear, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e da equipe de saúde envolvida, e declaram-se cientes de que as informações somente poderão ser utilizadas para o projeto ao qual se vinculam.

Vitória-ES, 8 de outubro de 2015.

1. Nome: Dra. Faradiba Sarquis Serpa

Qualificação: Professora Assistente de Pneumologia / EMESCAM

Assinatura:

2. Nome: Rafael Cicconi Arantes

Qualificação: Acadêmico do 12º Período Medicina / EMESCAM

Assinatura:

3. Nome: Acadêmico Murilo Andrade Santana

Qualificação: Acadêmico do 11º Período Medicina / EMESCAM

Assinatura:

ANEXO C

TABELAS DE RESULTADOS

Tabela 1- Distribuição dos casos de AEH no Espírito Santo por município de residência.

Município de residência	n (%)
Cariacica	26 (29)
Serra	13 (14)
Vila Velha	12 (13)
Linhares	8 (9)
Cachoeiro	8 (9)
Vitória	7 (8)
João Neiva	5 (6)
Barra de São Francisco	3 (3)
Aracruz	2 (2)
Viana	2 (2)
Castelo	1 (1)
Itaguaçu	1 (1)
Não Informado	3 (3)
Total	91 (100)

Tabela 2- Características clínicas e demográficas de pacientes diagnosticados com AEH no Espírito Santo.

Variável	Valores (n=91)
Faixa etária	
0-16	7 (8%)
17-55	60 (66%)
≥ 56	16 (18%)
Não informado	8 (9%)
Sexo	
Masculino	45 (49%)
Feminino	46 (51%)
Cor	
Branca	28 (31%)
Parda	22 (24%)
Negra	23 (25%)
Não informada	18 (20%)

Tabela 3– Faixa etária de início dos sintomas de pacientes diagnosticados com AEH no Espírito Santo.

Faixa etária do início dos sintomas	n (%)
0-5 anos	24 (26)
6-10 anos	13 (14)
11-15 anos	16 (18)
16-20 anos	11 (12)
21-30 anos	5 (6)
31-40 anos	5 (6)
> 50 anos	3 (3)
Não informada	10 (11)
Assintomáticos	4 (4)
Total	91

Tabela 4- Faixa etária de confirmação do diagnóstico dos pacientes portadores de AEH diagnosticados no Espírito Santo.

Faixa etária do diagnóstico (anos)	n (%)
0-10	4 (5)
11-15	12 (13)
16-20	13 (14)
21-30	18 (20)
31-40	6 (7)
41-50	11 (12)
> 50	13 (14)
Não informada	14 (15)
Total	91 (100)

Tabela 5- Faixa etária de início dos sintomas de AEH nos sexos feminino e masculino.

Início dos Sintomas (anos)	Feminino n(%)	Masculino n(%)
0-5	15 (37)	9 (25)
6-10	4 (10)	9 (25)
11-15	11 (27)	5 (14)
16-30	8 (20)	8 (22)
> 30	3 (7)	5 (14)
Total informado	41 (100)	36 (100)

Tabela 6 – Classificação do AEH dos pacientes do Espírito Santo.

Tipo	n(%)
Tipo I	67 (74)
Tipo II	10 (11)
Tipo III	4 (4)
Não relatado no prontuário	10 (11)
Total	91 (100)

Tabela 7- Frequência dos sintomas em pacientes diagnosticados com AEH no Espírito Santo.

Frequência dos sintomas	n (%)
Semanal	8 (9)
2x/mês	13 (14)
1x/mês	10 (11)
1x/2 meses	9 (10)
< 4x/ano	29 (32)
Não Informado	22 (24)
Total	91

Tabela 8- Localização dos sintomas das crises de AEH em pacientes diagnosticados no Espírito Santo.

Localização	n (%)
Mãos	69 (76)
Abdomen	59 (65)
Pés	56 (61)
Face	53 (58)
Lábios	40 (44)
Laringe	39 (43)
Membros Superiores	34 (37)
Genitália	33 (36)
Membros Inferiores	26 (29)
Pescoço	25 (27)
Língua	21 (23)
Cefaléia	14 (15)

Uretra	10 (11)
Outros	16 (18)

Tabela 9- Tipo de tratamento profilático instituído para pacientes portadores de AEH no Espírito Santo.

Tipo de tratamento profilático	n(%)
Danazol	44 (48)
Ácido Tranexâmico	8 (9)
Danazol + Ácido tranexâmico	2 (7)
Sem necessidade	31 (34)
Não Informado	6 (2)
Total	91(100)

Tabela 10- História familiar de pacientes diagnosticados com AEH no Espírito Santo.

História familiar de AEH	n(%)
Positiva	82 (90)
Desconhece	7 (8)
Não Informada	2 (2)
Total	91 (100)

ANEXO D

FICHA SUGERIDA

HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA- HSCMV

AMBULATÓRIO DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____
 Endereço: _____
 Telefone: (R) _____ (C) _____ (T) _____ e-mail: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Profissão: _____
 Cor: () branca () negra () parda
 Estado civil: () solteiro () casado () viúvo () divorciado
 Cadastro na Associação de AEH: () sim () não
 Local de diagnóstico: _____ Serviço de seguimento: _____
 Data consulta: ____/____/____

QUADRO CLÍNICO

Idade de início dos sintomas: () anos
 Pródromos: () sim () não Quais? _____
 Tempo de doença: () anos () meses
 Frequência: () semanal () 2x/mês () 1x/mês () 1x/cada 2 meses () < 4x/ano.
 Idade de confirmação da doença: () anos _____

LOCALIZAÇÃO DOS SINTOMAS**SUBCUTÂNEO:**

() mãos () face () pés () MMSS () MMII () lábios () pálpebra () língua () pescoço () genitais
 () outros: _____

GASTRINTESTINAL:

() dor epigástrica () disfagia () náuseas () Vômitos () distensão abdominal () dor abdominal () diarreia
 () sangramento () pâncreas () líquido na cavidade abdominal

RESPIRATÓRIO:

() edema de laringe () dispnéia () mudança de voz () outros: _____

RENAL:

() dificuldade para urinar () outros: _____

CARDÍACO:

NEUROLÓGICO:

() cefaleia () outros: _____

MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES:

() artralgia () artrite () Tireoidite () Vitiligo () Psoríase () DM tipo 1 () Lupus () outras: _____

INTENSIDADE DAS CRISES

() leve () moderada () grave
 () tratamento em casa () atendimento médico
 Internação: () UTI ____ vezes. () emergência ____ vezes. () enfermaria ____ vezes.
 Procedimentos invasivos: () sim () não Quais: _____

DURAÇÃO DAS CRISES

1dia 2dias 3-5 dias >5dias

TRATAMENTO DAS CRISES

hidratação analgésico sedação ácido tranexâmico danazol ácido ε aminocapróico
 oxandrolona inibidor de C1 esterase inibidor de C1 esterase inibidor do receptor de bradicinina
 corticóide anti-histamínicos adrenalina outros: _____

FATORES DESENCADEANTES

trauma estresses anovulatório ciclo menstrual ato sexual gestação bebida alcoólica
 exercício
 alimentos: Quais? _____
 drogas: Quais? _____
 outros: _____
 Uso de anti-hipertensivos: Quais? _____
 Uso de hipo-glicemiantes: Quais? _____

CIRURGIAS

laparotomias dentária ortopédica adenoidectomia amigdalectomia
 outras: _____

GESTAÇÃO

sim não Quantas: Gesta_____ Para_____ parto eutócico cesária

Evolução: _____

OUTRAS DOENÇAS

Quais: _____

HISTÓRIA FAMILIAR

Presença de familiares com AEH: sim não Grau de parentesco: _____

Parentes em tratamento para AEH: sim não Grau de parentesco: _____

Falecimento por AHE: sim não Grau de parentesco: _____

HEREDOGRAMA FAMILIAR

sim- anexar não

TRATAMENTO PROFILÁTICO sim não Ácido tranexâmico

Dose: _____ tempo: _____ EC: _____ Ex. C _____

 Ácido ε aminocapróico

Dose: _____ tempo: _____ EC: _____ Ex. C _____

 Danazol

Dose: _____ tempo: _____ EC: _____ Ex. C _____

 Oxandrolona

Dose: _____ tempo: _____ EC: _____ Ex. C _____

 Plasma

Dose: _____ Frequencia: _____ EC: _____ Indicação _____

 Inibidor de C1esterase

Dose: _____ Frequencia: _____ EC: _____ Indicação _____

 Inibidor do receptor da bradicinina(Icatibanto)

Dose: _____ Frequencia: _____ EC: _____ Indicação _____

 outro: _____**EXAME FÍSICO****GERAL:****PELE:****OROSCOPIA:****RINOSCOPIA:****AR:****ACV:****AD:****MEMBROS:****CONDUTA**
