



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Tatiana Titericz

Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil

Florianópolis

2021

Tatiana Titericz

Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Tânia Silva Frode

Florianópolis

2021

Titericz, Tatiana

Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil. Tatiana Titericz ; orientadora, Tânia Silva Frode. – Florianópolis, 2021.

64 f. ; 21cm29,7cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)– Universidade Federal de Santa Catarina, 2021.

Referências: f. 51-53.

1. Angioedema hereditário. 2. Mutações genéticas. 3. Características clínicas e laboratoriais. I. Frode, Tânia Silva. II Título.

Tatiana Titericz

Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Daniel Holthausen Nunes, Dr.
Instituição UFSC

Prof. Emil kupke, Dr.
Instituição UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Tânia Silva Frode, Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2021.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente A Deus, que sempre está ao meu lado, dando força para enfrentar os obstáculos da vida. Aos meu pais, Jane (in memorian) e Paulo que me deram a vida, a base da minha educação, e meu porto seguro para que eu nunca desistisse de correr atrás dos meus objetivos, apesar das dificuldades.

Aos meus filhos, Rodrigo e Ana Luisa, que são à base da minha vida e amor, responsáveis pela minha força diária.

Ao meu esposo Rodrigo que acompanha minha trajetória desde a faculdade, e sempre me apoiou em novas “aventuras acadêmicas”.

À Dra Jane da Silva, que desde 2003 faz parte da minha história de vida, sempre apoiando os meus projetos, e me presenteou com esse belo estudo sobre angioedema, iniciado por ela em 2104 a partir dos atendimentos realizados no ambulatório de Angioedema e Urticária do HU-UFSC. Muito obrigada por sua confiança, pela paciência em me ensinar desde o básico da elaboração de um trabalho científico até a seleção e leitura crítica de um artigo, e principalmente por entender meus choros de desespero sempre com uma palavra de consolo e esperança.

À professora Dra. Tania Frode, que mesmo sem me conhecer, acreditou no meu potencial, e aceitou a me orientar num tema diferente do habitual de sua área, e que apesar de vários percalços não desistiu. Muito obrigada pelo seu empenho, carinho e compreensão com as minhas tantas ausências.

Ao Dr. João Pesqueiro e sua equipe por ter realizado os testes genéticos desse estudo.

RESUMO

Introdução: Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética autossômica dominante, rara, caracterizada por edema subcutâneo com alto grau de morbimortalidade (sem compreensão patogênica). **Objetivo:** Avaliar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com AEH, história familiar e a presença de mutações no gene do membro 1 da família G da serpina (SERPING 1) e Fator XII da coagulação (FXII). **Métodos:** Estudo observacional transversal, que avaliou 45 pacientes com AEH (tipos I, II e angioedema hereditário com Proteína inibidora de C1-esterase normal (nC1-INH) no Ambulatório de Urticária e Angioedema do Núcleo de Alergia do Hospital I Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Amostras de sangue foram coletadas para análise de sequenciamento genético. **Resultados:** A média de idade (\pm DP) das crianças foi de 7,83 (\pm 2,56), dos adolescentes foi de 17,0 (\pm 2,24) e os adultos tinham 35,35 (\pm 12,29) anos. A maioria dos pacientes com AEH (86,67%) relataram 1 a 2 crises por mês, 57,8% apresentaram crises graves e 62,2% foram hospitalizados. A duração dos sintomas foi cerca de 3 a 5 dias em 64,4% dos pacientes e os sintomas mais comuns relatados foram: edema de extremidades (100%), edema facial (86,7%), dor abdominal (84,4%) e edema genital (75,6%). Os fatores desencadeantes mais relatados foram: trauma (78,6%), estresse e exercícios físicos (64,3%). O tratamento mais utilizado durante as crises de angioedema foram: analgésicos (84,4%), hidratação (55,6%) e ácido tranexâmico (55,6%). A profilaxia, mais utilizada, a longo prazo foi: oxandrolona (44,4%) e ácido tranexâmico (31,1%). Análise genética revelou sete variantes patogênicas no SERPING 1 e duas no FXII. Três novas mutações (c.686-1G>A, E.195delG e c.902delC) foram detectadas no SERPING 1. **Conclusão:** Os pacientes com AEH apresentaram crises moderada a severas. As opções atuais para profilaxia ou tratamentos de crises agudas estavam, frequentemente, fora do ideal a ser utilizado, demonstrando uma abordagem abaixo do ideal para os pacientes com AEH. Este estudo contribuiu para a descoberta de três novas mutações no gene SERPING 1 até então não descritas na literatura.

Palavras-chaves: Angioedema hereditário. Características clínicas e laboratoriais. Mutações genéticas em SERPING 1 e FXII.

ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant genetic disorder, which still lacks a clear pathogenic understanding. **Objective:** To evaluate the clinical manifestations and laboratory characteristics of patients with HAE, their family history of HAE and the presence of Serpin Family G Member (SERPING1) or XII Coagulation Factor (FXII) gene mutations. **Methods:** This study evaluated 45 patients with HAE (types I, II and HAE- Hereditary angioedema with normal C1-esterase (C1-INH) at Urticaria and Angioedema Clinic of the Allergy Center of Prof. Polydoro Ernani de São Thiago Hospital from the Federal University of Santa Catarina (HU-UFSC). Blood samples were collected for genetic sequencing analysis. **Results:** The mean age (\pm SD) of children was 7.83 (\pm 2.56), teenagers were 17.0 (\pm 2.24), (13 to 20 years old), and adults was 35.35 (\pm 12.29) years. The majority of HAE patients (86.6%) reported 1 to 2 attacks a month, 57.8% presented severe attacks and 62.2% have already been hospitalized. The duration of symptoms was around 3 to 5 days in 64.4% of patients and the most common symptoms reported were: oedema of extremities (100%), facial oedema (86.7%), abdominal pain (84.4%) and genital oedema (75.6%). Trigger factors most reported by HAE patients were: trauma (78.6%), stress and physical exercises (64.3%). The most common treatment during angioedema attacks was: analgesics (84.4%), hydration (55.6%) and tranexamic acid (55.6%). The most frequent long-term prophylaxis used were: oxandrolone (44.4%) and tranexamic acid (31.1%). Genetic analysis revealed seven pathogenic variants in the SERPING1 and two in the FXII. Three novel mutations (c.686-1G>A, c.195delG and c.902delC) were detected in SERPING1. **Conclusion:** Patients with HAE presented moderate to severe attacks. Current options for prophylaxis or treatments of acute attacks were often outside the accepted guidelines, demonstrating a suboptimal approach to HAE patients. This study contributes to the finding of three new mutations in the SERPING1 gene.

Keywords: Hereditary angioedema. Clinical manifestations. Laboratory characteristics. Genetic mutation on SERPING 1 and FXII.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Locais de ação do C1-INH, inibindo a formação de cininas, sistema complemento e cascata da coagulação.....	18
Figura 2 - Cromossomo 11 e a localização do C1-INH.....	19
Figura 3 - Mutações reportadas no SERPING-1.....	19
Figura 4 - Cromossomo 5 e a localização do Fator XII.....	20
Figura 5 - Sinais de Alerta para AEH.....	21
Figura 6 - Fluxograma para o Diagnóstico de AEH.....	22
Figura 7 - Dosagem das proteínas do sistema complemento.....	37
Figura 8 - Prodromos desenvolvidos pelos pacientes com AEH. As barras representam os valores absolutos dos sintomas e os números entre parênteses os valores percentuais.....	39
Figura 9 - Sintomas desenvolvidos pelos pacientes com AEH durante a crise. As barras representam os valores absolutos dos sintomas e os números entre parênteses os valores percentuais.....	40
Figura 10 - Tratamento de profilaxia a longo prazo usado nos pacientes com AEH. As barras verticais representam os valores absolutos dos pacientes tratados com os fármacos e os valores entre parênteses indicam o percentual.....	42
Figura 11 - Tratamento para crise dos pacientes com AEH. As barras representam os valores absolutos dos pacientes tratados com os fármacos ou substâncias de suporte e os valores entre parênteses indicam o percentual.....	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Medicamentos disponíveis para a profilaxia a longo prazo do angioedema hereditário	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características, tratamento profilático, visitas em emergência e hospitalização dos pacientes com angioedema hereditário.....	38
Tabela 2 - Características de severidade dos pacientes com angioedema hereditário	39
Tabela 3 - Fatores desencadeantes das crises de angioedema hereditário relatadas pelos pacientes, segundo o sexo	41
Tabela 4 - Análise genética em famílias com AEH	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPM	Associação Americana de Patologia Molecular
AEA	Angioedema adquirido
AEH	Angioedema Hereditário
AEH-FXII	Gene relacionado ao Fator XII no angioedema hereditário
ANGPT1	Gene da Angiotensina 1
BRA	Bloqueadores de Angiotensina II
CAGM	Colégio Americano de genética e genoma
CAP	Colégio Americano de patologistas
C1-INH	Proteína inibidora de C1-esterase
nC1-INH	Proteína inibidora de C1-esterase normal
C1s	Proteína 1s do sistema complemento
C1r	Proteína 1r do sistema complemento
C2	Proteína 2 do sistema complemento
C3	Proteína 3 do sistema complemento
C3b	Proteína 3b do sistema complemento
C4	Proteína 4 do sistema complemento
CH50	Complemento hemolítico 50%
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CEPSH	Comitês de ética e Pesquisa de Seres Humanos
COMPACT	<i>Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy</i> (Estudo clínico para o manejo ideal da prevenção de angioedema com terapia de reposição de inibidor de C1 subcutâneo de baixo volume)
CPK	Creatinofosfoquinase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EAACI	Academia Européia de Alergia e Imunologia clínica)
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
e.v.	Endovenoso
FXII	Fator XII de coagulação
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HGMD®	Banco de Dados de Mutação Genética Humana

HU	Hospital Universitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IECA	Inibidores da enzima angiotensina-convertase
MASP 1	Protease lectina serina ligada a manose 1
MASP 2	Protease lectina serina ligada a manose 2
pdC1-INH	Concentrado de inibidor de esterase
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PM	Variante patogênica moderada
PS	Variante muito patogênica ou “ <i>Patogenic Strong</i> ”
PV	Variantes patogênicas
PVS	Variante fortemente patogênica ou “ <i>Patogenicvariant Strong</i> ”
PLG	Gene do Plasminogênio
RNA	Ácido Ribonucleico
SC	Sistema complemento
s.c.	Subcutaneo
SERPING	Membro 1da família G da serpina
TALE	Termo de Assentimento Livre Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre
UF ABC	Universidade Federal do ABC Paulista
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
US	Ultrassom
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
1.2	FISIOPATOLOGIA	16
1.3	GENÉTICA	18
1.4	DIAGNÓSTICO	20
1.4.1	Diagnóstico diferencial	21
1.5	PROFILAXIA A LONGO PRAZO	23
1.5.1	Andrógenos atenuados	24
1.5.2	Agentes antifibrinolíticos	24
1.5.3	Concentrado de Inibidor de C1 esterase	25
1.6	PROFILAXIA A CURTO PRAZO.....	25
1.7	TRATAMENTO DOS EPISÓDIOS AGUDOS: CRISES DE AEH.....	26
2	JUSTIFICATIVA	28
3	OBJETIVO GERAL	29
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4	HIPÓTESES.....	30
5	METODOLOGIA.....	31
5.1	PACIENTES.....	31
5.2	AMOSTRA.....	31
5.3	COLETA DE DADOS.....	32
5.4	HEREDOGRAMA	32
5.5	FLUXOGRAMA DE ATIVIDADES	33
5.6	EXAMES LABORATORIAIS	33
5.7	ANÁLISE GENÉTICA	33
5.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	34
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
7	RESULTADOS	36
7.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM AEH.....	36
7.2.	AVALIAÇÃO GENÉTICA DAS FAMÍLIAS DOS PACIENTES COM AEH	43
8	DISCUSSÃO	44
9	CONCLUSÃO.....	48

9.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	48
	REFERENCIAS.....	49
	ANEXO A - Ficha de Avaliação AEH.....	52
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	58
	ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pediátrico	61

1 INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética autossômica dominante rara, potencialmente fatal, caracterizada por crises de edema cutâneo e submucoso (BANDAY *et al.*, 2020; BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020). Os pesquisadores Quincke e col., descreveram pela primeira vez sua apresentação clínica, e Osler reconheceu o padrão de herança autossômica dominante em 1888 (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

A prevalência média da doença é de 1 caso para cada 50.000 pessoas, variando de 1:10.000 a 1:150.000 (BANDAY *et al.*, 2020). As anormalidades estruturais do gene nesses pacientes são muito heterogêneas, sendo descritas cerca de 300 mutações em toda extensão do gene, causando deficiência na produção e/ou função da proteína (FERRARO *et al.*, 2014).

Esta doença é causada por deficiência (tipo I) ou disfunção (tipo II) do inibidor da C1-esterase (C1-INH) causando, entre outros, uma superprodução de bradicinina, um potente peptídeo vasoativo liberado na ativação da via cinina-caliceína (SANRATTANA *et al.*, 2019). O C1-INH é codificado pelo gene do membro 1 da família G da serpina (SERPING 1). O gene SERPING1 regula múltiplas proteases envolvidas na ativação do sistema complemento, da coagulação e das vias fibrinolíticas. As mutações neste gene são a principal anormalidade em ambos os tipos I e II de AEH (GERMENIS; SPELETAS, 2016; DIDDE HASLUND *et al.*, 2019, BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020). No AEH tipo 1, as mutações no SERPING 1 resultam em uma produção deficiente do inibidor C1. No AEH do tipo II ocorre tipicamente uma mutação no exon 8 que interfere com a capacidade de inibir estas proteases envolvidas nos sistemas descritos acima (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

Uma nova forma de AEH com C1-INH normal foi descrita, inicialmente e denominada de AEH tipo III, mas sua designação atual é AEH com C1-INH normal. Nesse caso, as mutações podem ocorrer nos seguintes genes: Fator XII da coagulação (FXII), plasminogênio, cininogênio 1 e também no gene da Angiotensinogênio (ANGPT1) (BAFUNNO *et al.*, 2018; BORK *et al.*, 2018). Além disso, também já foi descrito uma nova mutação do gene do cininogênio 1 no AEH. Este fato promove alteração no local de clivagem da região N-terminal da bradicinina (BORK *et al.*, 2019).

O termo angioedema consiste em um edema transitório, importante, localizado na derme, tecido subcutâneo e/ou submucosa, do trato respiratório superior e gastrointestinal, decorrente da vasodilatação e do aumento da permeabilidade capilar (FERRARO *et al.*, 2014). A doença é de natureza não inflamatória e não pruriginosa, e pode ser classificada em: 1) angioedema histamínico, mediado por histamina, normalmente acompanhado de urticária, e

que responde bem ao tratamento com anti-histamínicos e adrenalina; e 2) angioedema não-histaminérgico, que ocorre sem a presença de urticária, com episódios mais duradouros, cujo principal mediador é a bradicinina. Este tipo de AEH pouco responde ao tratamento convencional (BORK, 2018; FERRARO *et al.*, 2014).

O quadro clínico é heterogêneo, e a asfixia por edema de laringe é a manifestação mais temida, com uma mortalidade estimada entre 20-40% em pacientes não tratados adequadamente (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

1.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O Angioedema Hereditário (AEH) é caracterizado classicamente por edema recorrente, sem a presença de urticária ou prurido, podendo acometer pele e submucosas da face, extremidades, trato gastrointestinal, orofaringe e genitália, com duração de 2 a 5 dias (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A frequência dos sintomas é variável e individual, e apesar de ser uma doença hereditária, somente 75% dos pacientes sintomáticos tem história familiar positiva. Os outros 25% sem histórico de AEH familiar, podem sugerir uma nova mutação no gene do Inibidor de C1-esterase (FARKAS *et al.*, 2017).

A doença se caracteriza por episódios recorrentes de angioedema que envolvem, mais frequentemente, as extremidades, face, orofaringe/laringe e os tratos gastrointestinal e genito urinário (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). Tipicamente, os sintomas se agravam nas primeiras 24 horas e regridem lentamente nas próximas 48-72 horas (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). Os pacientes podem apresentar sinais prodrômicos várias horas ou até 1 dia antes da crise, como por exemplo, sensação estranha na pele, mal estar, fadiga, alterações de humor e o eritema marginatum que é um *rash* eritematoso, não urticariforme (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). Episódios recorrentes de edema, geralmente assimétrico, de face e extremidades são os mais frequentes, seguidos pelas crises abdominais que acometem mais de 80% dos pacientes (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). As crises abdominais ocorrem geralmente por edema das alças intestinais, que promove quadros de dor abdominal intensa, acompanhada muitas vezes de náuseas, vômitos, diarreia e/ou ascite. Muitos desses episódios, quando não diagnosticados, levam à suspeita de abdome agudo e os pacientes sofrem procedimentos cirúrgicos desnecessários (CICARDI *et al.*, 2014). O edema de vias aéreas superiores, frequentemente acometendo faringe, úvula e laringe, embora menos frequente, é o evento mais dramático para esses pacientes. Os episódios de edema de laringe podem promover asfixia e morte se não forem

tratados em tempo (FERRARO *et al.*, 2014). Mais de 50% dos pacientes com AEH sofrerão ao menos 1 episódio de edema de laringe durante a vida (FERRARO *et al.*, 2014).

Grande parte das manifestações clínicas do AEH se inicia na infância, e na adolescência, raramente acontecendo antes de 1 ano de vida, com piora significativa na puberdade. A duração média dos sintomas é de 2 a 5 dias (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

A dor abdominal recorrente está presente em 70 a 80% dos pacientes e o envolvimento do trato respiratório pode ocasionar edema de laringe com asfixia e morte (VALLE *et al.*, 2010).

As crises de angioedema gastrointestinal incluem: dor abdominal súbita e de forte intensidade, náuseas, vômito e diarreia, que mimetizam sintomas de abdome agudo, podendo levar ao choque hipovolêmico e a laparotomias desnecessárias (FARKAS *et al.*, 2017). Na infância, a dor abdominal pode ser o primeiro sinal de AEH e por ser uma queixa comum nessa faixa etária e relacionada a causas diversas, muitas vezes é sub-diagnosticada e tratada de maneira inadequada (GASPAR *et al.*, 2015, FARKAS *et al.*, 2017). No entanto, os sintomas mais graves são os que acometem as vias aéreas e o edema de laringe é o mais temido, devido ao risco de anafilaxia, por isso é o que compromete mais a qualidade de vida dos pacientes (FERRARO *et al.*, 2014). Os sintomas incluem: rouquidão, dispneia, estridor, disfagia, sensação globosa e alterações na voz (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). A incidência de crises de angioedema de laringe é rara, e é em torno de 0,9%, porém, a metade dos pacientes irá apresentar esses sintomas pelo menos uma vez na vida, o que normalmente ocorre por volta dos 20 anos de idade (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

Os principais fatores desencadeantes são: traumas, infecções de vias aéreas superiores, stress emocional, menstruação, gestação, infecções crônicas por vírus da hepatite C, e medicamentos como por exemplo: contraceptivos orais e inibidores da enzima angiotensina-convertase (IECA) (BOWEN *et al.*, 2010).

Os episódios de AEH não tratados duram em média de 48 a 72 horas, e não respondem ao uso de fármacos do tipo: anti-histamínicos, corticoesteróides ou epinefrina (BOWEN *et al.*, 2010).

1.2 FISIOPATOLOGIA

O AEH decorre de distúrbios nos sistemas do complemento, e da coagulação ocorrendo a liberação exagerada de mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas (VALLE *et al.*, 2010). Na maioria dos casos este descontrole na liberação destes mediadores ocorre em virtude de mutações do gene SERPING 1, que codifica a proteína inibidora da C1-esterase (C1-

INH) pelo qual é responsável pela inibição de várias proteases desses sistemas (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018).

As alterações do C1-INH podem ser quantitativas, apresentando concentrações séricas deste marcador abaixo de 50% do normal, correspondendo a 80-85% dos casos; ou qualitativa com concentrações séricas normais do C1-INH, no entanto ocorre alteração na função enzimática e está associado a 15-20% dos pacientes (CICARDI *et al.*, 2014). Há de se considerar o AEH com C1-INH normal, decorrente de mutações no gene relacionado ao Fator XII no angioedema hereditário (AEH-FXII) observado mais frequente em mulheres pela associação com o estrógeno (BANERJI, 2011). Além disso, recentemente foram descritas variantes patogênicas nos genes do plasminogênio (PLG) (RECKE *et al.*, 2019) e da ANGPT1 como causadoras de AEH (BAFUNNO *et al.*, 2018).

A molécula do C1-INH faz parte do grupo das serpinas, e é o principal inibidor das proteínas do sistema complemento (proteína 1r do sistema complemento (C1r), proteína 1s do sistema complemento (C1s), protease lectina serina ligada a manose 1 (MASP1), protease lectina serina ligada a manose 2 (MASP2)) e do sistema de coagulação via a ativação de: calicreína e fator XIIa) e da via intrínseca da coagulação (plasmina e plasminogênio tecidual) (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

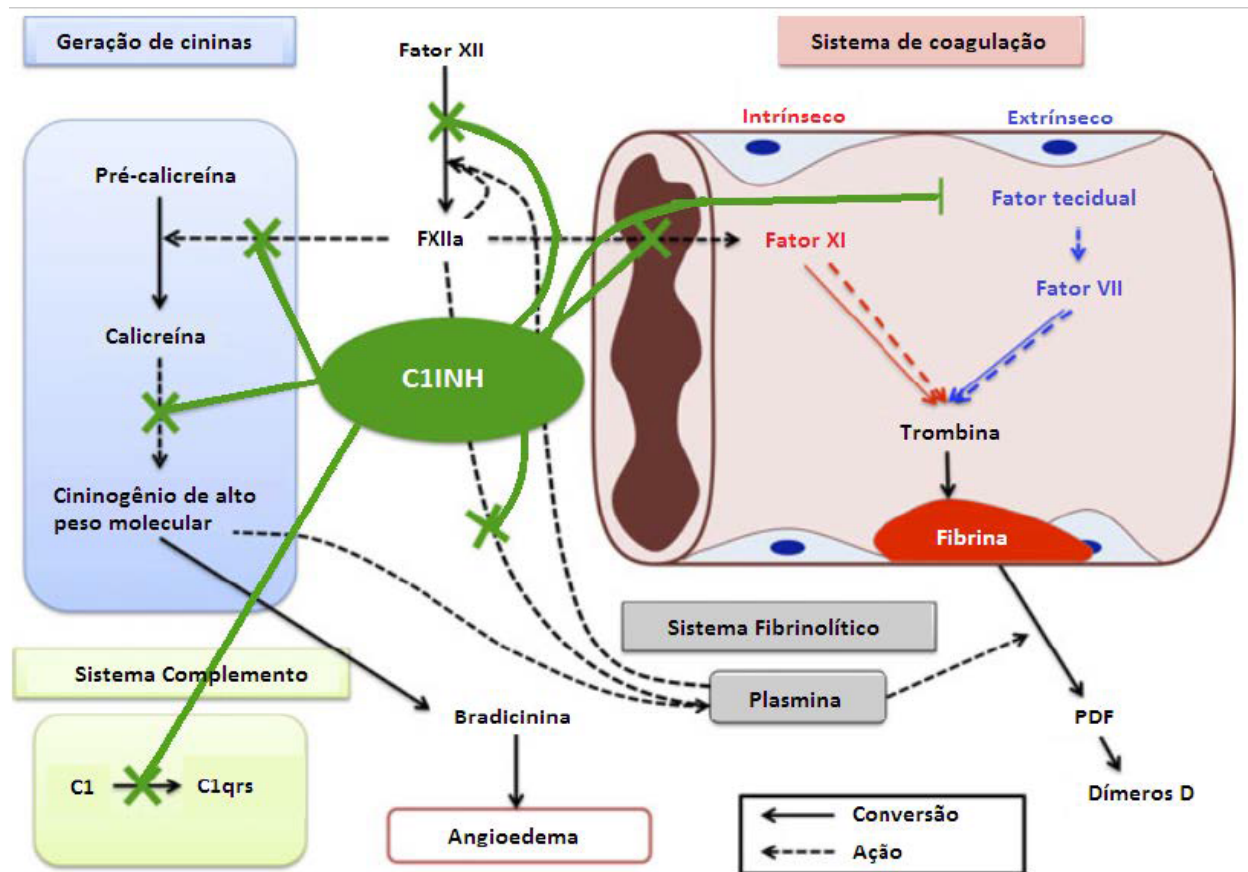
O sistema complemento (SC) é formado por um grupo de proteínas plasmáticas, as quais possuem um importante papel no sistema imunológico inato e adquirido. Estas proteínas são responsáveis pela destruição de patógenos invasores e pela remoção de complexos imunes (GOULART FERREIRA *et al.*, 2019) Para isso, possui proteínas reguladoras que reconhecem o “próprio” do “não próprio”, evitando a opsonização ou a lise celular desnecessárias. O C1-INH, na via clássica do sistema complemento, limita o tempo de clivagem do C1s em proteína 4 do sistema complemento (C4) e proteína 2 do sistema complemento (C2), bem como, bloqueia a ativação espontânea da proteína C1 no plasma. Na via das lecitinas, o C1-INH bloqueia a ação de MASP 1, e MASP 2, responsáveis pela clivagem da proteína 3 do sistema complemento (C3) e da C2, além do FXII e do fibrinogênio no sistema de coagulação. Na via alternativa o C1-INH liga-se a opsonina denominada proteína 3b do sistema complemento (C3b) inibindo sua formação ou dificultando sua ligação com o fator B do sistema complemento (via properdina) (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

Já no sistema de contato, o C1-INH inibe a via da calicreína plasmática e os fatores de coagulação XIIa, aumentando a produção de bradicinina, potente peptídeo vasodilatador (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018).

Portanto, uma vez que ocorram alterações na molécula C1-INH, haverá a ativação exagerada da cascata dos sistemas complemento, e da coagulação, promovendo a liberação de mediadores inflamatórios como: a bradicinina, resultando em edema, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, e contração das musculaturas lisas gastrointestinais, coronarianas e brônquicas (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

Por estas razões, a bradicinina foi considerada o principal mediador do angioedema hereditário (BANDAY *et al.*, 2020).

Figura 1 - Locais de ação do C1-INH, inibindo a formação de cininas, sistema complemento e cascata da coagulação

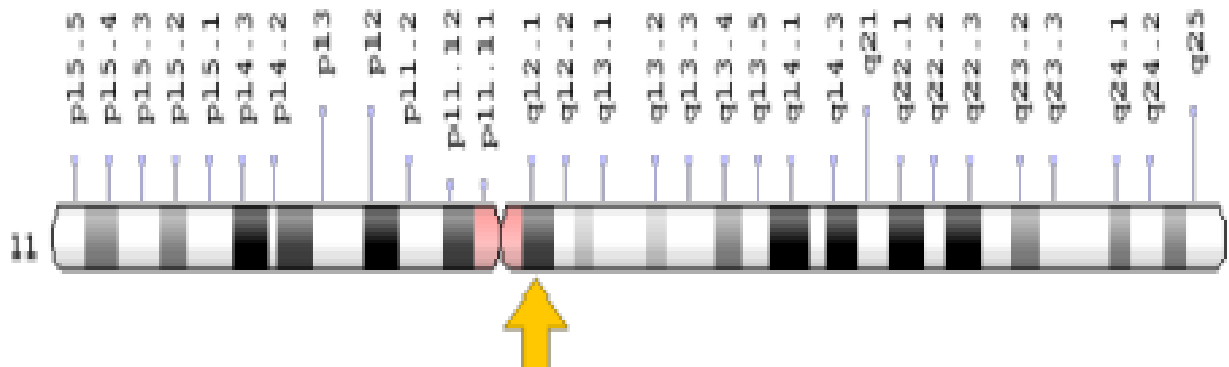


Fonte: traduzido de Iwamoto et al. (2014).

1.3 GENÉTICA

O Gene do SERPING 1, que codifica o C1-INH, foi descrito por Carter *et al.*, em 1991. O C1-INH é uma glicoproteína da família das serpinas transcrita por um gene simples de 17kb, localizado no braço longo do cromossomo 11, na posição 12.1 (11q12.1) contendo 8 éxons separados por 7 introns, e codifica mais de 500 aminoácidos (Figura 2) (GERMENIS; SPELETAS, 2016; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019).

Figura 1 - Cromossomo 11 e a localização do C1-INH

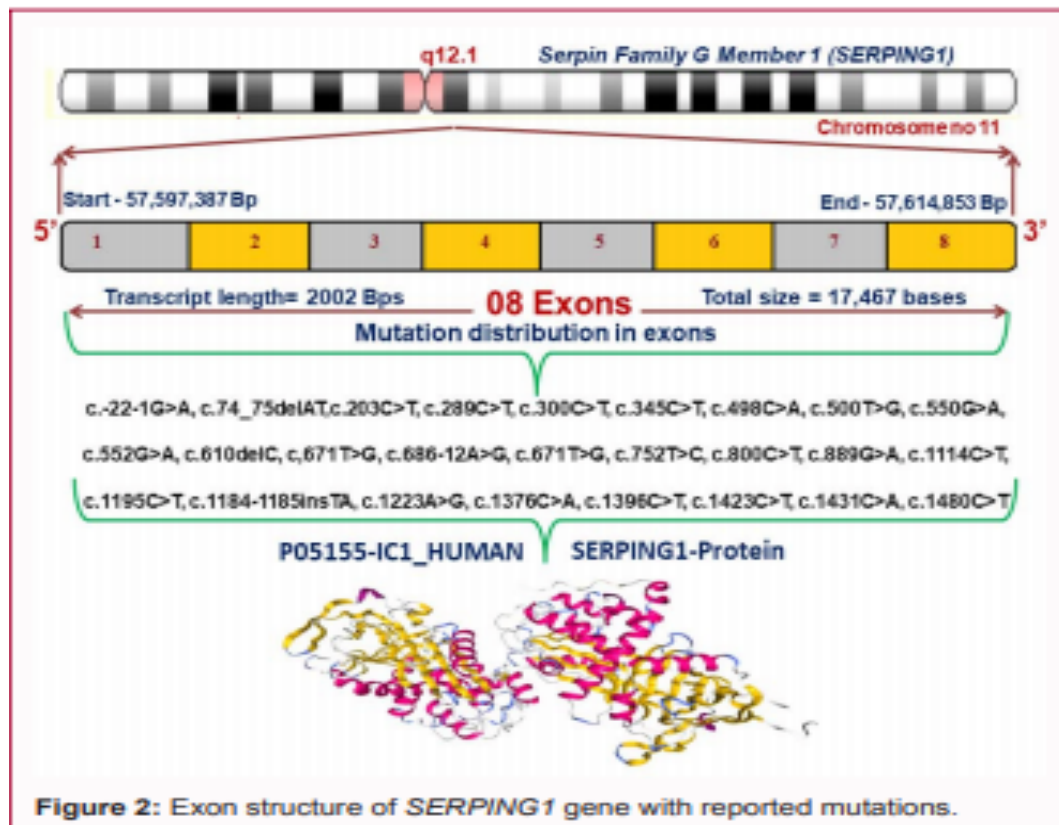


Fonte: Adaptado de US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2019).

As mutações no gene do C1-INH (Figura 2) descritas se encontram disponíveis no banco de dados específico para o AEH (MARCELINO RODRIGUEZ *et al.*, 2019).

Mais de 500 mutações foram descritas no Banco de Dados de Mutação Genética Humana (HGMD®), sendo dos tipos: *missense* (34,2%), *frameshift*(24,4%), *splice-sit* (9,4%), *nonsense* (7,1%), *inserções ou deleções* (6,8%), *mudanças no promotor* (1,1%). Além disso, existem mutações espontâneas, em pacientes que não tem história familiar da doença, que correspondem a 25% (GERMENIS; SPELETAS, 2016).

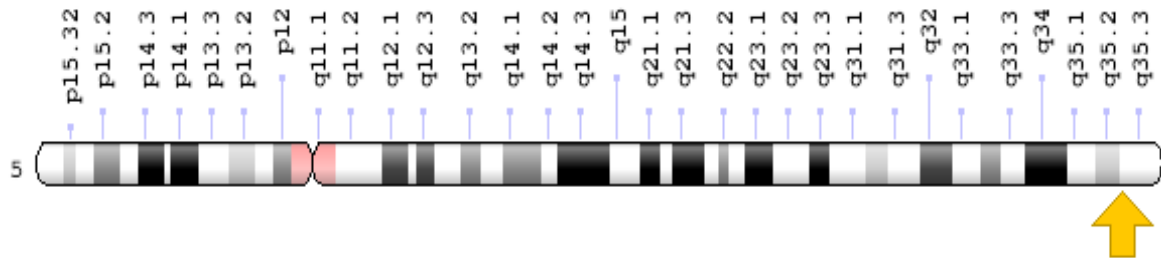
Figura 2 - Mutações reportadas no SERPING-1



Fonte: Adaptado de Ramakrishnan V, et al.,2018

Os autores Bork e Dewald (2006) descreveram uma mutação no gene do fator de coagulação XII (Figura 3), localizado no cromossomo cinco (Fator Haegeman) e relacionado ao angioedema com concentrações de C1-INH normais (AEH-FXII) (US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019).

Figura 3 - Cromossomo 5 e a localização do Fator XII



Fonte: Adaptado de US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2019).

Portanto o AEH é uma doença genética rara, heterogênea, autossômica dominante, com alto grau de morbimortalidade (FARKAS *et al.*, 2017).

1.4 DIAGNÓSTICO

Na presença de sintomas e/ou história familiar de AEH, recomenda-se iniciar a investigação dosando-se as concentrações séricas da proteína 4 do sistema complemento (C4), que estará reduzida em ambos os tipos de angioedema, devido ao seu consumo durante a ativação do sistema complemento. Após, esta etapa recomenda-se a avaliação quantitativa e qualitativa do C1-INH, e se as dosagens séricas, ou a atividade funcional estiver reduzida, confirmam o diagnóstico de AEH (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018).

Em alguns casos, as concentrações séricas qualitativas e quantitativas de C1-INH podem estar normais, indicando a suspeita para o diagnóstico de AEH tipo III, e mutação no gene do FXII (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A avaliação molecular, do gene SERPING-1 codificador do C1-INH, pode ser realizada sempre que houver 1) dúvida diagnóstica, 2) discrepância entre dados laboratoriais e história clínica do paciente, 3) investigações de novas mutações familiares, em crianças e recém-nascidos com pais portadores, ou 4) em pacientes sem história familiar, com angioedema de início tardio, e com sintomas característicos de AEH (BOWEN *et al.*, 2010; GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018).

Figura 4 - Sinais de Alerta para AEH



Fonte: Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do AEH 2017 (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

Alguns critérios foram elaborados para padronizar a acurácia diagnóstica do AEH, e esse é confirmado, na presença de 01 critério clínico primário e 01 laboratorial, conforme descrito abaixo, adaptado de Bowen *et al.* (2010) e Giavina-Bianchi (2017):

I. Critérios clínicos primários

- a. Angioedema subcutâneo não-inflamatório com duração superior a 12 horas,
- b. Dor abdominal de etiologia orgânica indefinida com duração superior a 6 horas,
- c. Edema da laringe,

II. Critérios clínicos secundários

- a. Histórico familiar de angioedema hereditário.

III. Critérios bioquímicos

- a. Deficiência quantitativa de C1-INH (<50%, em duas amostras distintas).
- b. Deficiência funcional de C1-INH (<50%, em duas amostras distintas).
- c. Mutação no gene codificador do C1-INH (SERPING1).

1.4.1 Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com outros tipos de angioedema crônicos ou recorrentes. O mais comum é o angioedema histaminérgico, em que há liberação de histamina, presença de angioedema e urticária com prurido (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020). A resposta ao uso de anti-histamínico, corticoides e ou adrenalina, normalmente induz à remissão dos sintomas, confirmando o diagnóstico (BUSSE; BUCKLAND, 2013). Já para

os angioedemas sem a presença de urticária, deve ser descartado o uso de IECA, pois é a principal enzima responsável pela degradação da bradicinina e outros peptídeos. Com sua inibição, há um aumento nas concentrações dessas substâncias promovendo o angioedema (FERRARO *et al.*, 2014).

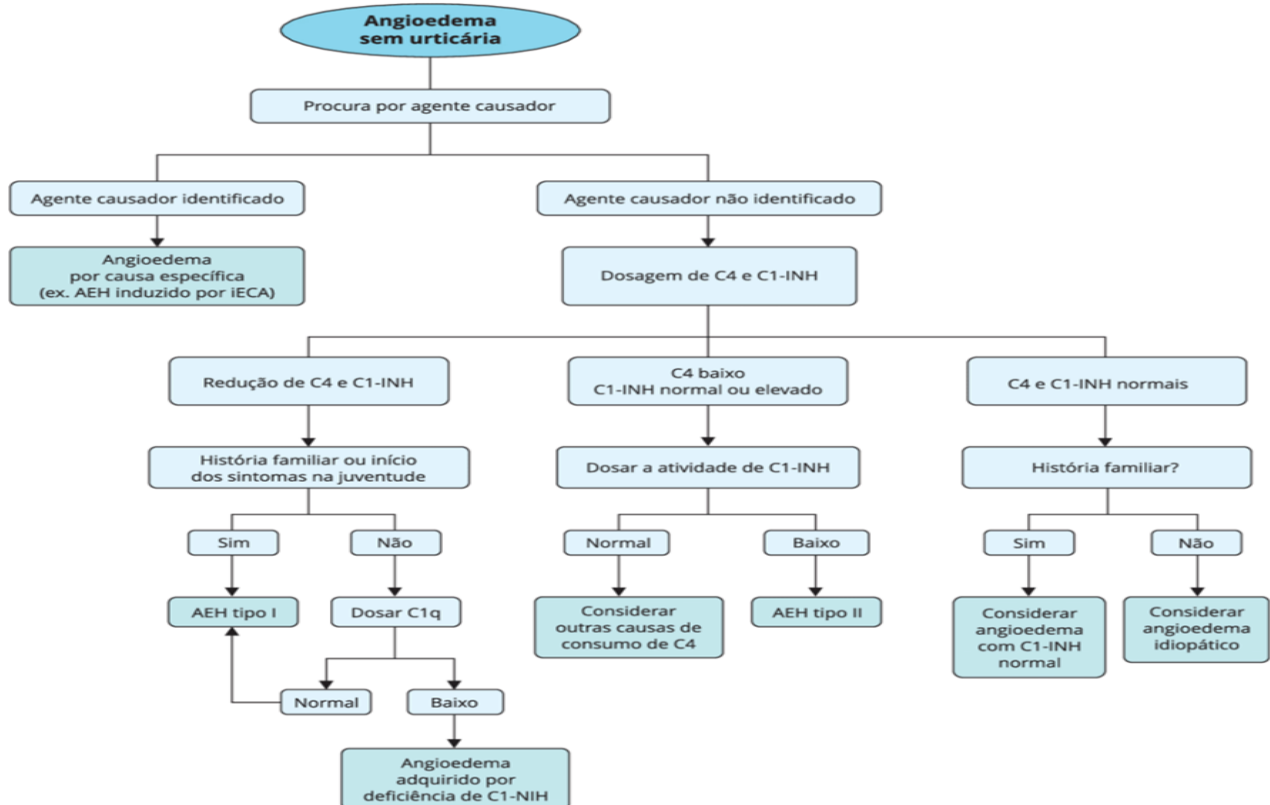
Outra forma de Angioedema Hereditário Adquirido consiste no Angioedema com deficiência de C1-INH (AEA), que apresenta sintomas idênticos ao AEH, porém não há história familiar, e o início dos sintomas é tardio (após 40 anos). O AEA está associado a doenças linfoproliferativas e auto-imunes. Nesses casos, recomenda-se a dosagem da proteína C1 q do sistema complemento (C1q) pelo qual está reduzida em 75% dos casos devido a proteínas que fazem a ativação e o consumo dos componentes do sistema complemento (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2018; MAURER *et al.*, 2018).

Também como diagnóstico de exclusão, o angioedema idiopático não-histaminérgico deve ser lembrado. Consiste em um angioedema, não-histaminérgico, não hereditário, em que todas as outras causas de angioedema já foram excluídas e os sintomas persistem apesar das altas doses de anti-histamínicos administradas (FERRARO *et al.*, 2014).

Um fluxograma para auxiliar no diagnóstico de angioedema sem a presença de urticária foi proposto por Busse e Buckland (2013), e está descrito na

Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma para o Diagnóstico de AEH



Fonte: Traduzido de Busse e buckland (2013). (FERRARO *et al.*, 2014).

A educação e a orientação são as ações iniciais mais importantes para evitar consequências graves do AEH e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os pacientes devem receber informações por escrito que sejam relevantes sobre AEH, incluindo medidas preventivas e um plano de ação para tratamento da crise (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

Deve-se evitar o uso de medicamentos como os IECA, bloqueadores de Angiotensina II (BRA), estrogênios e gliptinas, pois podem induzir ou prolongar uma crise de AEH (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). Identificar e evitar os fatores desencadeantes como: trauma, estresse, esportes de impacto, auxiliam a minimizar a ocorrência das crises (BOWEN *et al.*, 2010; FERRARO *et al.*, 2014). As Infecções também são importantes no desencadeamento das crises, por isso deve ser realizado o tratamento precoce e a imunoprofilaxia com vacinas (FARKAS *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico é dividido em três etapas; profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento das crises.

1.5 PROFILAXIA A LONGO PRAZO

A utilização de medicamentos a longo prazo para o controle das crises de AEH deve ser individualizada com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade das crises (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A profilaxia a longo prazo está indicada para os pacientes que apresentarem mais de 01 crise grave por mês e se o tratamento para os eventos agudos não forem suficientemente eficazes ou disponíveis (BOWEN *et al.*, 2010). A indicação deve ser individualizada com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade das crises (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017), pois o número de eventos por ano não prevê a gravidade do próximo evento, nem se o primeiro ou o próximo evento será um evento com comprometimento das vias aéreas (BOWEN *et al.*, 2010).

Andrógenos atenuados (Danazol, Oxandrolona, Estanozolol), Anti-fibrinolíticos (ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocaproico) e concentrado de inibidor C1-esterase, constituem os medicamentos para a profilaxia a longo prazo (MAURER *et al.*, 2018). Segundo Zuram (2008), pacientes que usaram profilaxia com algum dos fármacos, ficaram 90% do tempo sem crises em 28 dias, comparados com aqueles que não usaram nenhum medicamento ou placebo (ZURAM, 2008).

1.5.1 Andrógenos atenuados

Os androgenos atenuados (Danazol, Oxandrolona, Estanozolol) são mais eficazes que os agentes fibrinolíticos no controle das crises, aumentam as concentrações das proteínas: C1-INH e C4, e constituem o medicamento de escolha, a menos que haja alguma contraindicação para o seu uso (ZURAM, 2008). Andrógenos estão contraindicados na gestação, lactação, câncer de mama, carcinoma prostático, hepatite, síndrome nefrótica, e crianças até a adolescência (MAURER *et al.*, 2018). Os efeitos adversos incluem: icterícia colestática, adenoma hepatocelular, puberdade precoce, fechamento prematuro de placas epifisárias, hirsutismo e virilização, ganho de peso, acne, alteração da libido, alterações na voz e metabolismo lipídico alterado (BOWEN *et al.*, 2010). Por isso, pacientes tratados com esses medicamentos, devem ter seu perfil lipídico e enzimas hepáticas monitoradas regularmente a cada 06 a 12 meses, e ultrassom (US) hepático periódicos (BOWEN *et al.*, 2010; MAURER *et al.*, 2018).

O danazol é o andrógeno anabolizante mais utilizado e disponível por meio do Programa de medicamentos de alto custo do Governo, pode ser iniciado de maneira gradativa até a dose máxima de 200mg/dia, em virtude dos seus efeitos adversos. Em casos graves em

que a dose máxima de andrógenos atenuados não são suficientes para o controle das crises, agentes fibrinolíticos podem ser utilizados em associação (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

1.5.2 Agentes antifibrinolíticos

Os agentes anti-fibrinolíticos (ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocaproico) constituem os fármacos de escolha para a profilaxia a longo prazo em gestantes e crianças (FARKAS *et al.*, 2017). Estesagem como antagonistas do sistema de fibrinólise, através do bloqueio da formação de plasmina, inibindo a dissolução de coágulos. Seu mecanismo no controle de crises ainda é desconhecido, e o início dos seus efeitos terapêuticos pode demorar até 48h (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). A principal preocupação com o uso de agentes fibrinolíticos é o risco de trombose e seus principais efeitos adversos incluem: alterações gastrintestinais, dispepsia, câimbras musculares, hipotensão, tonturas, alterações retinianas e hepáticas (BOWEN *et al.*, 2010). Por isso, pacientes em uso desses medicamentos devem ser monitorizados a cada 06 meses com exames de parcial de urina, dosagem da creatinofosfoquinase (CPK), provas de função hepática e renal, além da checagem oftalmológica anual. Seu uso em pacientes com histórico familiar ou pessoal de doença tromboembólica deve ser usado com cautela (BOWEN *et al.*, 2010; GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

1.5.3 Concentrado de Inibidor de C1 esterase

Atualmente, o concentrado do inibidor da C1 esterase (pdC1-INH) é a profilaxia preferida a longo prazo para a prevenção de crises de HAE. Pode ser utilizado por via de administração endovenosa (e.v.) ou subcutânea (s.c.), em doses de 40 a 60U/kg, 02 vezes na semana (MAURER *et al.*, 2018). No Quadro 1, são descritos os principais medicamentos utilizados na profilaxia a longo prazo, bem como seus nomes comerciais, doses e principais efeitos colaterais.

1.6 PROFILAXIA A CURTO PRAZO

Esta modalidade é indicada em casos pelo qual um evento programado traga potencial risco para a crise do paciente, como procedimentos cirúrgicos que envolvam a região cervico-

facial, com risco de edema de laringe, procedimentos dentários, e otorrinolaringológicos (FERRARO *et al.*, 2014).

O melhor tratamento para a profilaxia a curto prazo do AEH é utilizar o medicamento pdC1-INH podendo ser administrado 1000 U por dose ou 20 U/kg, 01 a 04 horas antes do procedimento. Além disso, é seguro para todas as faixas etárias (MAURER *et al.*, 2018). Em alternativa, pode-se utilizar o plasma fresco congelado 10 ml/kg (02 a 04 unidades para um adulto), 01 a 06 horas antes do procedimento, porém oferece maiores efeitos adversos, como reações alérgicas (urticária) e problemas respiratórios (tosse, dispnéia, sibilância) (MARGERL *et al.*, 2017). Os andrógenos também podem ser utilizados 05 a 07 dias antes e 03 a 05 dias após o procedimento, na dose de 10 mg/kg/dia até 200 mg 3x/dia de danazol (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017). Segundo Ferraro *et al.* (2014), não existem estudos até o momento comparando a eficácia das diferentes terapias para a profilaxia a curto prazo, portanto a decisão deve ser individualizada, levando-se em consideração os riscos do procedimento, custos e disponibilidades dos medicamentos.

1.7 TRATAMENTO DOS EPISÓDIOS AGUDOS: CRISES DE AEH

O tratamento dos eventos agudos de angioedema hereditário deve ser realizado conforme a gravidade da crise. Uma crise envolvendo o comprometimento das vias aéreas e da laringe, deve ser imediatamente tratada para evitar morbi-mortalidade. Existem 03 medicações disponíveis para o tratamento de urgência: pdC1-INH, Icatibanto e Ecallantide (MAURER *et al.*, 2018).

Quadro 1 - Medicamentos disponíveis para a profilaxia a longo prazo do angioedema hereditário

Medicamento	Nome da Marca	Empresa	Mecanismo de Ação	Dosagem (profilaxia)	Vias de Administração	Efeitos colaterais
Ácido épsilon-aminocaproico	Ipsilon®	Nikkho	Ação antifibrinolítica	Até 6-8g/dia (2-4 vezes/dia); Criança: 100-200mg/kg (3-4 vezes/dia); Pílulas=0,5g	Oral	Dores musculares e fraqueza, CPK elevado, náuseas, diarreia, vertigem, hipotensão grave, trombose
Ácido tranexâmico	Genérico, Hemoblock® Transamin®	EMS, Nikkho	Ação antifibrinolítica	20-50 mg/kg/dia (2-3 vezes/dia) até 4-6g/dia; Pílulas=250mg	Oral	Ácido tranexâmico: Categoria B na gravidez
Danazol	Ladogal®	Sanofi-Aventis	Andrógeno atenuado; aumenta as concentrações de C1-INH	Até 200mg/dia	Oral	Ganho de peso, dor de cabeça, alterações menstruais, acne, alterações na libido, ansiedade, transtornos de humor, hipertensão, miopatia, alterações no perfil lipídico, hematúria, hepatoma, hepatocarcinoma
Oxandrolona	Formulado	-	Andrógeno atenuado; aumenta as concentrações de C1-INH	Até 2,5mg, a cada 8-12 horas, até 20mg/dia; Criança: 0,25mg/kg/dia	Oral	
Concentrado de pdC1-INH ³	Cinryze® ¹	Shire	Substituição de C1-INH	1000U, a cada 3-4 dias	Intra-venoso	Eventos trombóticos foram observados em alguns pacientes
Concentrado de pdC1-INH ³	Beriner® ²	CSL Behring	Substituição de C1-INH	20U/kg, a cada 3-4 dias	Intra-venoso	
<p>O medicamento Estanazolol não foi incluído, pois não está disponível no Brasil</p> <p>¹ O medicamento Cinryze precisa ser importado</p> <p>² O medicamento Beriner foi aprovado apenas para o tratamento de crises agudas nos EUA e no Brasil</p> <p>³ Concentrado de C1-INH derivado do plasma</p>						

Fonte: Adaptado de Giavina-Bianchini *et al.*, (2017).

Dentre os fármacos do tipo pdC1-INH, temos o Berinert® e o Cinryze® (derivados do plasma humano, nano filtrados e pasteurizados para evitar transmissão de microorganismos) e o Ruconest® (recombinante humano - rhC1-INH) obtido a partir do leite de coelhas transgênicas. Os fármacos Cinryze® e Ruconest® ainda não estão licenciados para o uso no Brasil (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

Segundo Cicardi *et al.* (2014), o pdC1-INH na dose entre 500-100UI por via e.v., é o tratamento de escolha para as crises de angioedema tanto em crianças quanto em adultos, com 69% dos pacientes referindo melhora do quadro em 30 minutos após a sua administração, e quase a totalidade respondendo em 04 horas. O Berinert® pode ser auto administrado e não há evidências de doenças tromboembólicas com seu uso.

O Estudo clínico para o manejo ideal da prevenção de angioedema com terapia de reposição de inibidor de C1 subcutâneo de baixo volume (*“Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy”*) (COMPACT) demonstrou que uma aplicação subcutânea de PdC1-INH (CSL830), 02 vezes na semana nas doses entre 40 a 60U/kg, é segura para o uso profilático, podendo reduzir em até 50% a ocorrência das crises.

O Icatibanto (Firazir®) é um antagonista do receptor B₂ da bradicinina que inibe a bradicinina e seus efeitos, sendo efetivo no controle das crises. É de uso subcutâneo, com meia vida plasmática de 02 a 04 horas, podendo ser usado em pacientes a partir dos 02 anos de idade (VALLE *et al.*, 2010, PATTANAIK *et al.*, 2017). Segundo Longhurst *et al.* (2016) o icatibanto também é utilizado no tratamento do angioedema adquirido, com boa resposta terapêutica.

O Ecallantide (Kalbitor®), inibidor da calicreína, promove a diminuição das concentrações de bradicinina e assim, os seus efeitos deletérios. Ainda não licenciado para o Brasil, a sua administração é por via s.c. e é recomendado em pacientes a partir dos 12 anos de idade. Porém não foi liberado para o uso domiciliar, pois há alguns relatos de anafilaxia após a administração em 03 a 04% dos pacientes (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017, MAURER *et al.*, 2018).

Como alternativa no tratamento das crises, e na falta de um dos medicamentos descritos, o plasma fresco congelado, tem sido muito utilizado nos pronto-atendimentos para a reversão dos sintomas, principalmente em crianças, na dose de 10ml/kg, pois contém o C1-INH. A grande desvantagem é que pode resultar em um efeito paradoxal por conter outros fatores de coagulação e exacerbar a liberação de bradicinina, além dos riscos transfusionais que também pode ocorrer (BOWEN *et al.*, 2010; FARKAS, *et al.*, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

O estudo do AEH torna-se importante, pois ainda é uma doença pouco conhecida por muitos médicos em nosso meio, e por isso muitas vezes é tratada erroneamente. As crises frequentes e graves envolvendo o trato gastrointestinal e as vias aéreas, principalmente, interferem nas atividades diárias dos doentes, gerando estresse, depressão, absenteísmo no trabalho prejudicando muito a qualidade de vida dos pacientes acometidos (CABALLERO *et al.*, 2014).

O AEH é ainda desconhecido e sub-diagnosticado por muitos profissionais da área da saúde. O longo tempo transcorrido entre o início dos sintomas até o diagnóstico, bem como deste até o acesso à terapia, aumenta a morbidade relacionada à doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

Os pacientes que não são tratados adequadamente têm uma mortalidade estimada de 25% a 40%, devido ao angioedema da laringe, resultando em asfixia (BANDAY *et al.*, 2020).

No HU-UFSC são atendidos pacientes acometidos por AEH proveniente de várias cidades de Santa Catarina. Sabe-se que a qualidade de vida desses pacientes é bem comprometida (estudo prévio, ainda não publicado). No entanto, assim como em outros pacientes do Brasil, não se tem conhecimento sobre mecanismos e causas do início e manifestação da doença na maior parte dos pacientes. Desse modo uma avaliação de mutações em diversos genes ligados à etiologia do AEH, através de uma análise genética completa em pacientes portadores de AEH, poderá contribuir para o conhecimento dessa lacuna.

Diante da importância do assunto e da necessidade de se encontrar uma resposta a essa lacuna, pergunta-se: Quais as características clínicas e genéticas de pacientes com AEH da maior família acometida pela doença em Santa Catarina.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar pacientes com AEH com e sem déficit de inibidor de C1 -esterase (C1-INH) atendidos no Ambulatório de Urticária e Angioedema do Núcleo de Alergia do Hospital I Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as características clínico-laboratoriais dos pacientes com AEH do tipo I, II e AEH- nC1-INH,
- Avaliar a terapêutica,
- Verificar a história familiar,
- Verificar a presença ou não de mutação do gene SERPING 1 e do Fator XII de coagulação,
- Verificar a presença de polimorfismos ou mutações relacionadas com o aumento da produção de bradicinina.

4 HIPÓTESES

H0 – Os pacientes com AEH não apresentam mutação do gene SERPING 1 e ou do FXII de coagulação, ou polimorfismos ou mutações relacionadas com o aumento da produção de bradicinina.

H1- Os pacientes com AEH apresentam mutação do gene SERPING 1 e ou do FXII de coagulação, ou polimorfismos ou mutações relacionadas com o aumento da produção de bradicinina.

5 METODOLOGIA

Delineamento do estudo:

Estudo observacional transversal, aninhado ao estudo multicêntrico do projeto intitulado "Angioedema sem urticária: avaliação clínico-laboratorial e molecular".

5.1 PACIENTES

Pacientes de qualquer idade e de ambos os sexos, acompanhados no Ambulatório de Urticária e Angioedema do Núcleo de Alergia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC), Florianópolis-SC, em colaboração com o Centro de Pesquisa Molecular para doenças genéticas no Departamento de Biofísica, tendo como responsável o Professor Dr. João Pesquero da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e coordenado pela Prof^ªDra. Anete Grumach da Faculdade de Medicina do ABC de São Paulo, no período de abril de 2017 a outubro de 2019.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo, e os adeptos maiores de 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (anexo 1). Para as crianças e menores de 18 anos que aceitaram, e cujos responsáveis concordaram com o estudo, ambos assinaram o Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) (anexo 2).

Neste estudo foram incluídos 45 pacientes pertencentes a 11 famílias, com diagnóstico de AEH, conforme critérios da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica "*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*" (EAACI) (CICARDI *et al.*, 2014) e que aceitaram participar.

Durante as consultas foi aplicado um protocolo de atendimento específico para AEH, seguindo o modelo da UNIFESPe da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Resumidamente, o protocolo contém características clínicas e laboratoriais desses pacientes, com os seguintes questionamentos: descrição dos sintomas e a frequência com que ocorriam, a duração das crises com e sem profilaxia bem como sua gravidade, fatores desencadeantes, pródromos, como foi feito o diagnóstico, tratamentos realizados a curto e longo prazo, histórico familiar e comorbidades (anexo 3).

5.2 AMOSTRA

A amostra utilizada foi de conveniência (amostra não probabilística), após aceite do

paciente em participar do estudo. Quarenta e cinco pacientes (45) com AEH tipo I, II e AEH-nC1-INH foram acompanhados no ambulatório do Centro de Urticária e Angioedema do Núcleo de Alergia do HU-UFSC, pertencentes a 11 famílias.

a. Critérios de inclusão e exclusão:

- Inclusão: Pacientes que preencheram os critérios de diagnósticos para AEH, aqueles com idade acima de 14 anos e que assinaram o TCLE ou o TALE (anexos 1 e 2).

- Exclusão: Pacientes que não aceitaram participar da pesquisa, ou aqueles que desistiram em participar da pesquisa, em algum momento.

5.3 COLETA DE DADOS

Ao serem diagnosticados com AEH, os pacientes foram considerados índice para AEH e a genealogia foi estruturada para a busca de novos membros da família dos afetados, independentemente da presença ou não de sintomatologia.

A inserção dos pacientes índices foi sequencial. No caso de ser verificado que dois pacientes-índice pertenceram à mesma família, apenas um dos pacientes foi considerado índice para a construção da genealogia, priorizando-se aquele paciente com maior tempo de diagnóstico realizado. Nesta etapa a prioridade foi dada aos familiares que manifestaram sintomas associados ao AEH para a realização de exames complementares para o diagnóstico da doença.

5.4 HEREDOGRAMA

O heredograma foi realizado pelo médico geneticista e/ou médico responsável designado a fim de facilitar a identificação dos pacientes suspeitos.

A partir do paciente-índice foi realizado o heredograma da família do paciente por meio de uma entrevista direcionada, estabelecendo-se os familiares suspeitos e com indicação para a realização do teste laboratorial e/ou genético (vide fluxograma de atividades).

Os testes laboratoriais dos familiares do paciente-índice foram realizados após assinatura do TCLE ou TALE (anexos 1 e 2) de cada indivíduo testado, após orientação do médico assistente. Os critérios estabelecidos para este procedimento foram: heredograma, história familiar baseada no padrão de herança autossômica dominante e eventualmente os sinais clínicos de cada membro da família.

5.5 FLUXOGRAMA DE ATIVIDADES

- a - Identificação do caso Índice (questionário- anexo 3).
- b - Obtenção do TCLE para a construção do heredograma e da ciência da necessidade de compartilhar os resultados dos testes para o desenvolvimento do heredograma.
- c - Montagem do heredograma com o paciente e a identificação de casos suspeitos (definição de suspeitos de acordo com padrão de herança); orientação ao paciente sobre a importância do heredograma e a identificação dos casos suspeitos na família e a autorização para contato dos parentes selecionados.
- d - Coleta de dados de acordo com critérios já pré-estabelecidos: parentes de 1º grau, proximidade, facilidade de acesso aos pacientes e ou parentes secundários (relação custo-benefício).
- e - Avaliação dos dados obtidos por Geneticista.
- f - Análise da presença de polimorfismo, mutações ou sesquitosomas.

5.6 EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais de diagnóstico a serem realizados tais como: dosagem de C4 e C1-INH foram obtidos dos prontuários dos pacientes com AEH no laboratório de análises clínicas do HU-UFSC. Estes analitos foram realizados pela técnica de nefelometria (C4 e C1-INH) e a avaliação funcional de C1-INH pelo kit Technoclone, utilizando-se um ensaio cromogênico.

5.7 ANÁLISE GENÉTICA

Amostras de sangue periférico dos pacientes com AEH foram coletadas com o anticoagulante etilenodiamonotetracético (EDTA) em tubos para a extração do ácido desoxirribonucleico (DNA) e análise genética. Estas análises foram processadas no Centro de Pesquisa Molecular para doenças genéticas no Departamento de Biofísica da UNIFESP.

O DNA das amostras de sangue foi isolado utilizando-se o KIT (IllustraTMBloodGenomicPrep Mini Spin) da GE Healthcare UK Ltd, Buckinghamshire, Inglaterra.

O exons 8 do gene SERPING1 (NG_009625) e o exon 9 do gene do Fator XII do sistema de coagulação foram amplificados utilizando-se a ferramenta de biologia molecular:

reação em cadeia com a polimerase (PCR) e utilizando-se ainda o reagente GoTaq® Green Master Mix (Promega, Madison, WI, Estados Unidos da América (EUA)). O sequenciamento do DNA foi realizado utilizando-se o KIT BigDyeTerminator v3.1 cyclesequencing (Life Technologies, Foster City, EUA) pelo método Sanger e no sequenciador Genético ABI Prism 3500xl (CAGINI *et al.*, 2016, VERONEZ *et al.*, 2018).

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto desse estudo fez parte de um estudo multicêntrico intitulado “Angioedema sem Urticária; avaliação clínico-laboratorial e molecular”, cujo centro de coordenação é a Universidade do ABC. O estudo foi aprovado em ambos os Comitês de ética e Pesquisa de Seres Humanos (CEPSH), o do centro de coordenação (Universidade do ABC, São Paulo) e do colaborador (UFSC) com CAAE: 51896015.0.2009.0121 (anexos 4 e 5). Além disso, esta pesquisa seguiu as normas estabelecidas e publicadas pela World Medical Association – Declaration of Helsinki (1964). (WMA, 2015).

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. Os resultados foram expressos por média e desvio padrão (SD) para os dados com distribuição simétrica (idade e tempo de diagnóstico) ou por mediana e intervalo interquartil (25-75%) para os dados com distribuição assimétrica (C1-INH, função do C1-INH, C1q e C4) ou aqueles dados cujo tamanho amostral foi inferior a 12 (ex. tratamento profilático, tratamento na crise). A análise estatística utilizada para a comparação entre os grupos de estudo foi realizada conforme os dados de distribuição da normalidade. O teste do Qui- quadrado (χ^2) foi utilizado para a análise das variáveis (trauma, estresse, infecção e alimento). O teste *T de Student* ou o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis paramétricas ou não paramétricas quando apropriado. Para as variáveis não paramétricas ou aquelas cujo tamanho amostral foi inferior a 12 ($n < 12$) foi utilizado ainda o teste de Kruskal-Wallis seguido quando necessário do teste de pos-hoc de Dunn. Também foi realizado a correlação de Pearson para verificar o grau de relação entre as variáveis idade (em anos) e idade dos primeiros sintomas (em anos) e o grau de relação entre idade dos primeiros sintomas (em anos) e idade diagnóstico (em anos). Ainda se utilizou também a equação da regressão linear. Quando significativa a intensidade da correlação pode ser classificada como: 0 – 0,3 = fraca; 0,4 – 0,6 = regular; 0,6 – 0,9 = forte e 0,9 – 1,0 = muito forte (CALLEGARI JACQUES, 2003). Ainda quando necessário se utilizou também a equação de regressão linear, Valores de $P < 0.05$ foram considerados significativos. Para todas as análises utilizou-se o Programa de estatística: StatisticalPackage for the Social Science® for Windows (SPSS Inc, 2006, Chicago, IL, USA) (versão 25.0).

7 RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM AEH

As manifestações clínicas e as características laboratoriais, além da análise genética dos pacientes com AEH (tipos I, II e AEH -nC1-INH) foram avaliados. Neste estudo, 45 pacientes pertencentes a 11 famílias com AEH foram investigados.

As concentrações das proteínas relacionadas ao sistema complemento dos pacientes com AEH foram: (mediana [intervalo interquartil]: C1-INH (mg/dL): 7,5 [3,3; 16,0], função da C1-INH: 72,0% [23,5; 92,5], C1q (mg/dL) 13,0 [8,9; 18,7], e C4 (mg/dL) 8,0 [5,0; 13,5]) (Figura 7).

A média±SD de idade dos pacientes com AEH foi: crianças ≤ 12 anos de idade (7,83±2,56), adolescentes de > 12 a 20 anos de idade (17,0±2,24), e adultos acima de 20 anos de idade (35,35±12,29) (Tabela 1).

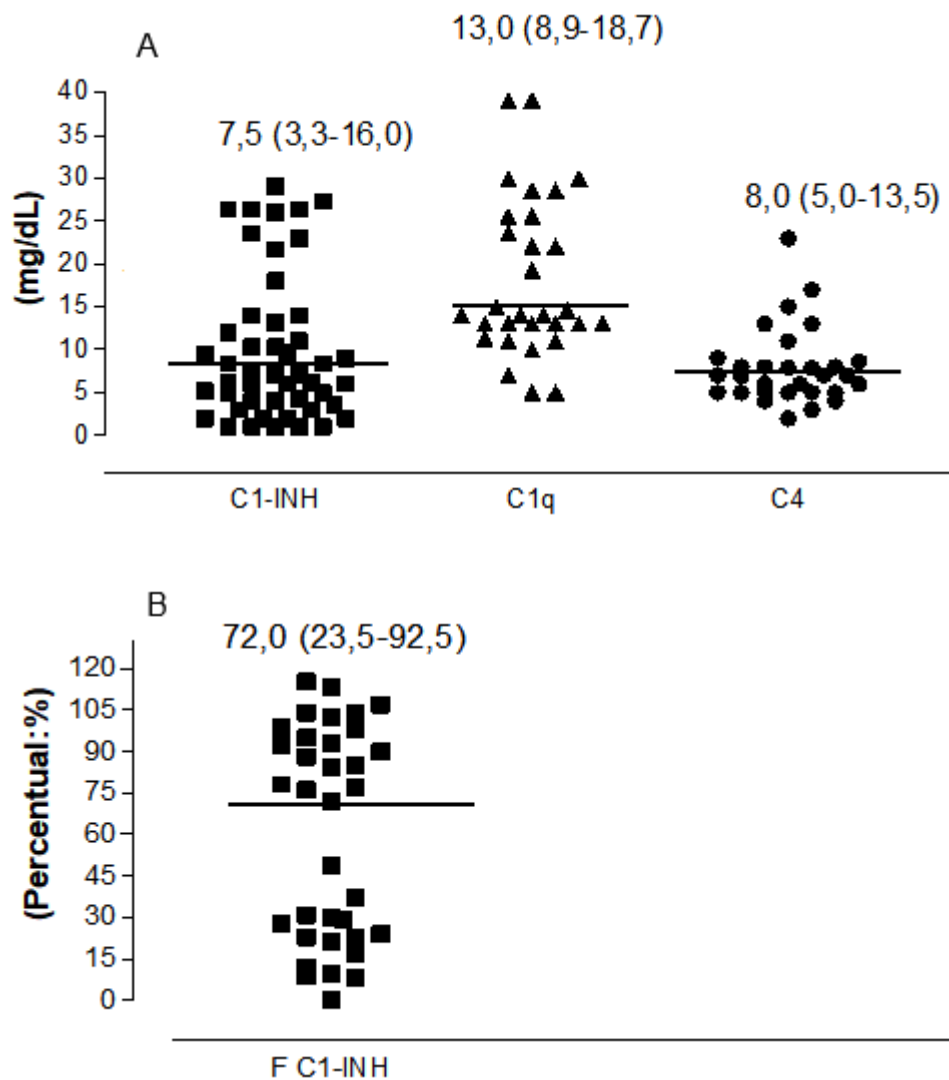
Ainda neste estudo observou-se menos homens com AEH (37,8%) do que mulheres (62,2%) (Tabela 1).

O início dos primeiros sintomas observados nestes pacientes foi naqueles com idade em torno de 8 anos (Tabela 1).

Mulheres adultas e com mais idade (30 anos) relataram que os primeiros sintomas do AEH apareceram em média± SD de 8,89± 5,14 anos em comparação com os homens que foi a média de 6,01± 5,29 anos ($p = 0,078$) (Tabela 1).

A média± SD do tempo de diagnóstico da doença foi de 18,1±11,3 anos e a maioria dos pacientes utilizavam profilaxia a longo prazo (88,8%). Além disso, estes pacientes tinham sido hospitalizados pelo menos 1 vez na vida (62,2%) (Tabela 1).

Figura 7 - Dosagem das proteínas do sistema complemento



Fonte: autora (2021).

A: C1-INH, C1q e C4 (mg dL) e B: Função do C1-INH: F C1-INH (%) em pacientes com AEH (tipos I, II e AEH -nC1-INH) atendidos no Ambulatório de Urticária e Angioedema do Núcleo de Alergia do Hospital I Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Os dados representam os valores individuais e a barra negra horizontal a mediana. Os valores entre parênteses indicam (mediana [intervalo interquartil]) das proteínas estudadas.

A análise estatística demonstra uma forte e positiva correlação entre a idade dos pacientes e o tempo de diagnóstico da doença ($r = 0,964$, $p < 0,001$). Ainda foi observado também uma correlação positiva entre a idade do diagnóstico da doença e o tempo de aparecimento dos primeiros sintomas do AEH ($r = 0,636$, $p < 0,001$).

Os principais prodromos encontrados nos pacientes AEH foram: prurido (60,0%), parestesia (35,6%), e astenia/sonolência (26,7%) (Figura 8). A maioria dos pacientes (46,7%) relataram tempo prodromos de 1 h seguido por outros que informaram o tempo de 2 a 24 h (24,4%) e aqueles que revelaram um tempo inferior a 1 h (20%).

Já os principais sintomas relatados pelos pacientes com AEH durante a crise foram: edema de extremidades (100%), edema de face (86,7%), dor abdominal (84,4%), edema genital (75,6%), náusea e vômito ou diarreia (53,3%) (Figura 9). Edema de laringe foram encontrados em 26,7% dos pacientes.

Ainda, a maioria dos pacientes com AEH (86,6%) relataram também apresentarem 1 a 2 crises por mês e 57,8% relataram severidade da doença (Tabela 2).

A maioria dos pacientes (64,4%) relataram ainda apresentar sintomas diários (Tabela 2).

Além disso, a média+SD de visitas em emergência hospitalares em 1 ano dos pacientes com AEH foi de 13,1±17,5 (Tabela 2).

Tabela 1 - Características, tratamento profilático, visitas em emergência e hospitalização dos pacientes com angioedema hereditário

CARACTERÍSTICAS		N (FREQUENCIA) / p-VALORES	
Homem - N/total (%)		17/45 (37,8%)	
Mulher - N/total (%)		28/45 (62,2%)	
Idade (anos) – média(± DP)		29,64 (± 14,9)	
Crianças: ≤12 years		7,83 (± 2,56)	
Adolescentes: > 12-20 anos		17,0 (± 2,24)	
Adultos: > 20 anos		35,35 (± 12,29)	
Idade dos primeiros sintomas (anos) – média (± DP)		7,8 (± 5,33)	
Homem		6,01 (± 5,29)	p=0.078
Mulher		8,89 (± 5,14)	
Idade do diagnóstico (anos) – média (± DP)		18,1 (± 11,3)	
Homem		16,4 (±13,4)	p=0.136
Mulher		21,5 (±10,7)	
Profilaxia a longo prazo - total (%)		40,0 (88,0)	
Oxandrolona		20,0 (44,4)	
Danazol		6,0 (13,3)	
Ácido Tranexâmico		14,0 (31,1)	
Não		5,0 (11,2)	
Hospitalização durante a vida N/total (%)		28/45 (62,2)	
Homem		8/17 (47,1)	p = 0.188
Mulher		20/28 (71,4)	

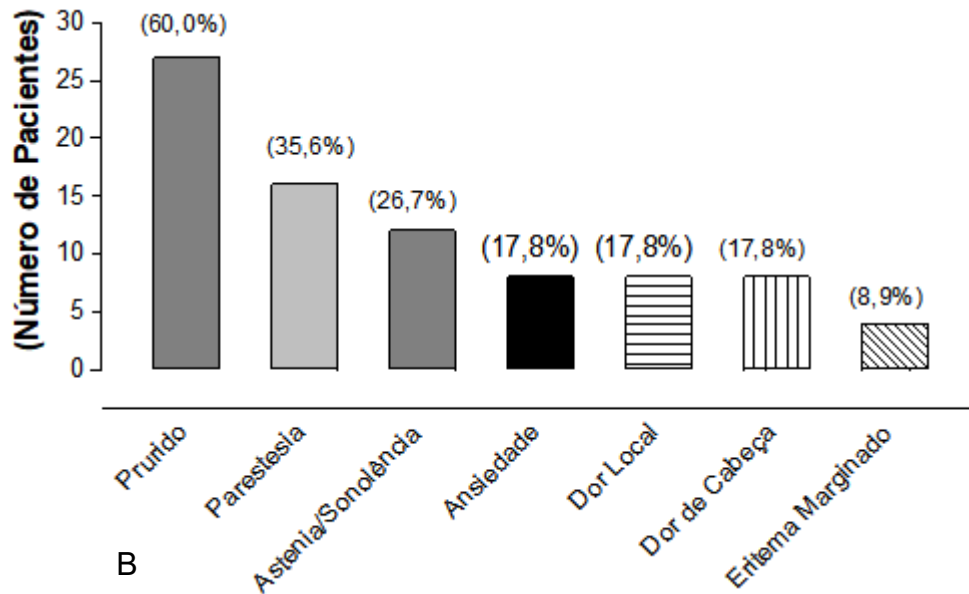
Fonte: autora (2021).

Tabela 2 - Características de severidade dos pacientes com angioedema hereditário

Variáveis	N (%)
Crises (por mês)	
1 até 2	39 (86,6)
3 ou mais	6,0 (13,3)
Gravidade da doença	
Grave	26 (57,8)
Moderada	17 (37,8)
Leve	2 (4,4)
Sintomas diários	
Não	16 (35,6)
Sim	29 (64,4)
Visitas à emergência no último ano (Média ± DP)	
Homem	11,2 (± 7,3)
Mulher	14,2 (± 21,5)

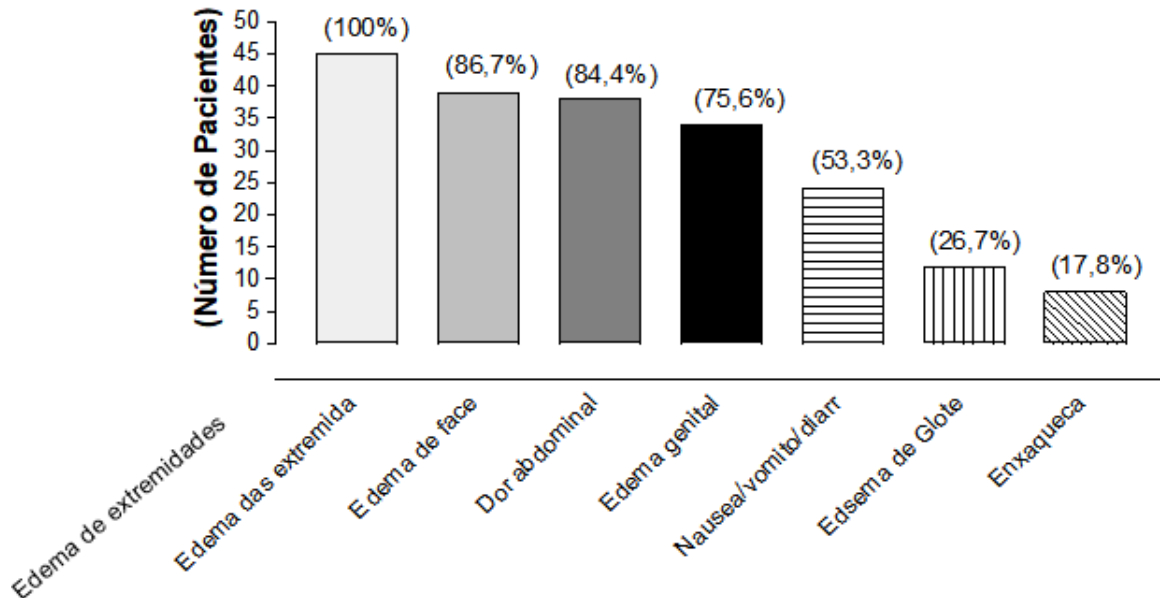
Fonte: autora (2021).

Figura 8 - Prodromos desenvolvidos pelos pacientes com AEH. As barras representam os valores absolutos dos sintomas e os números entre parênteses os valores percentuais



Fonte: autora (2021).

Figura 9 - Sintomas desenvolvidos pelos pacientes com AEH durante a crise. As barras representam os valores absolutos dos sintomas e os números entre parênteses os valores percentuais



Fonte: autora (2021).

Os principais fatores desencadeantes da crise do AEH foram: trauma ou estresse emocional (75,6%), exercício físico (60%) e infecção (48%). Outros fatores incluíram: tratamento dentário, relação sexual, exercícios físicos, forma espontânea, álcool e alimento (Tabela 3).

É importante ressaltar que o estresse emocional foi maior em homens (94,1%) do que em mulheres (64,3%) ($p = 0,033$) (Tabela 3).

O principal tratamento de profilaxia a longo prazo para os pacientes com AEH foi a Oxandrolona (42,2%) e está representado na Figura 10.

Uma observação interessante é que os pacientes com AEH com mais idade (média, SD: 36,1 (12,7)) foram tratados com Oxandrolona em comparação com aqueles tratados com Transamina, cuja idade foi de (média, SD: 22,9 (18,8)) ($p = 0,048$). Além disso, os pacientes tratados com a Oxandrolona revelaram menor número de visitas hospitalares/idade (mediana 0,25) que aqueles tratados com outros fármacos (mediana: 0,51- 0,57) ($p = 0,004$) (resultados não mostrados).

O tratamento dos pacientes com AEH durante a crise é apresentado na Figura 11. Vários foram os fármacos/substâncias de suporte utilizados no tratamento do AEH durante a crise. Dentre eles citam-se: analgésicos e anti-eméticos (84,4%), hidratação (55,6%), ácido

tranexâmico (55,6%), plasma congelado (24,4%), Icatibanto (31,1%) e inibidor de C1 (4,4%) (Figura 11).

Ainda alguns pacientes reportaram a utilização de medicamentos do tipo danazol (13,3%), anti-histamínicos (53,3%), corticoides (46,7%) e adrenalina (40%) durante a crise do AEH (resultados não mostrados).

Não se observou diferenças estatísticas significativas do tratamento com os fármacos em relação ao sexo ($p > 0,05$).

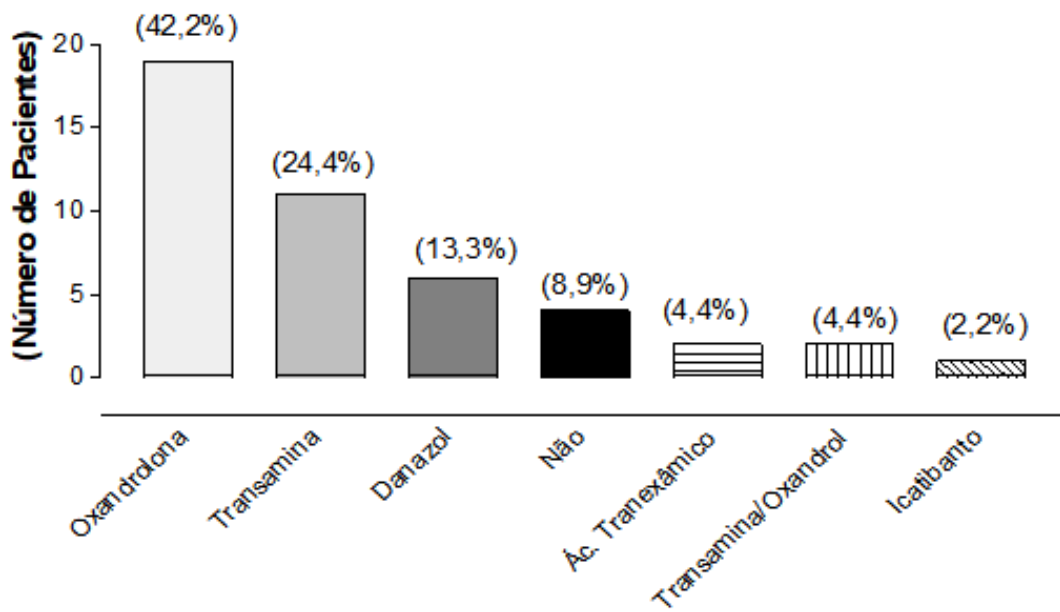
Tabela 3 - Fatores desencadeantes das crises de angioedema hereditário relatadas pelos pacientes, segundo o sexo

Características	Mulher (n, %)	Homem (n, %)	Total (n, %)	Valores de p
Trauma	22 (78,6)	12 (70,6)	34 (75,5)	0.722
Estresse emocional	18 (64,3)	16 (94,1)	34 (75,5)	0.033
Infecção	15 (53,6)	7 (4,2)	22 (48,8)	0.542
Tratamento dentário	11 (39,3)	4 (23,5)	15 (33,3)	0.341
Relação Sexual	3 (10,7)	4 (23,5)	7 (15,5)	0.399
Exercício físico	18 (64,3)	9 (52,9)	27 (60)	0.537
Espontâneo	5 (17,9)	2 (11,8)	7 (15,5)	0.693
Alcoole comida*	15 (53,6)	6 (35,2)	21 (46,6)	0.517
Causa desconhecida	13 (46,4)	11 (64,7)	24 (53,3)	0.421

Fonte: autora (2021).

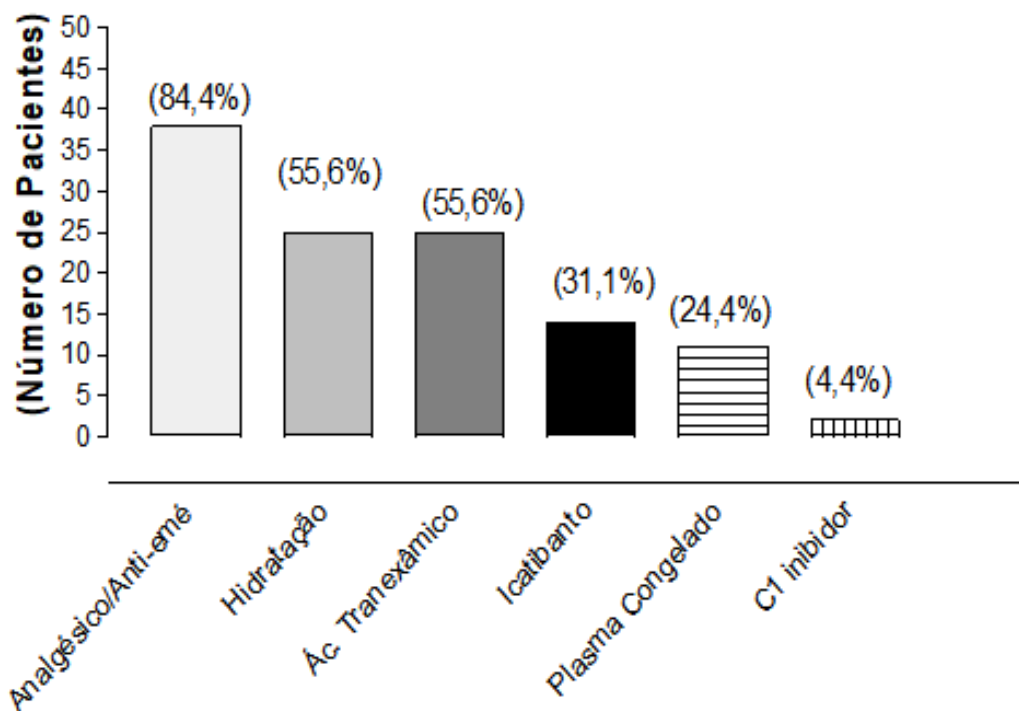
*A ingestão de alimentos condimentados e vegetais foi relatada como desencadeadora em alguns casos.

Figura 10 - Tratamento de profilaxia a longo prazo usado nos pacientes com AEH. As barras verticais representam os valores absolutos dos pacientes tratados com os fármacos e os valores entre parênteses indicam o percentual.



Fonte: autora (2021).

Figura 11 - Tratamento para crise dos pacientes com AEH. As barras representam os valores absolutos dos pacientes tratados com os fármacos ou substâncias de suporte e os valores entre parênteses indicam o percentual



Fonte: autora (2021).

7.2. AVALIAÇÃO GENÉTICA DAS FAMÍLIAS DOS PACIENTES COM AEH

A presença de mutações nos genes: *SERPING1* e fator XII das 11 famílias estudadas estão demonstradas na Tabela 4. Das onze famílias, sete apresentaram variantes patogênicas no gene do *SERPING1* e 2 no gene do Fator XII. Ainda 2 famílias não apresentaram mutações para estes dois genes analisados. Todas as mutações foram encontradas em heterozigiosidade. É importante ressaltar que três novas variantes foram descobertas (famílias X, Y e Z) e foram também consideradas patogênicas de acordo com o Colégio Americano de genética Médica (American College of Medical Genetics (ACMG)).

Tabela 4 - Análise genética em famílias com AEH

FamiliaID	Tipo AEH	Mutação(cDNA / proteína alterada)	variante
1	I	c.1104delA(p.Asp369ThrfsTer27) <i>SERPING1</i>	
2	I	Variante não patogênica	
3	I	c.1104delA	
4	I	c.550G>A (p.Gly184Arg) in <i>SERPING1</i>	
5	nC1-INH	c.983C>A (p.Thr328Lys) in <i>F12</i>	
6	I	c.902delC (p.(Thr301LysfsTer19)) no <i>SERPING1</i>	Nova
7	I	c.686-1G>A (splicing site) no <i>SERPING1</i>	Nova
8	nC1-INH	c.983C>A (p.Thr328Lys) in <i>F12</i>	
9	I	c.1480C>T (p.Arg494Ter) no <i>SERPING1</i>	
10	I	Variante não patogênica	
11	I	c.195delG (p.Leu65PhefsX13) no <i>SERPING1</i>	Novel

Fonte: autora (2021).

AEH: Angioedema hereditário ID: identificação.

8 DISCUSSÃO

O angioedema hereditário é uma doença heterogênea cuja fisiopatologia é complexa e tem sido bastante estudada nos últimos anos.

Neste estudo foram descritas as características clínicas, laboratoriais, tratamento e análise genética de pacientes com AEH atendidos num centro de referência Brasileiro.

O estudo não observou diferenças estatisticamente significativas em relação à idade dos primeiros sintomas, hospitalização durante a vida ao compararmos os gêneros.

A média de diagnóstico nos pacientes com AEH foi tardia ($18,1 \pm 11,3$ anos). Estes dados corroboram outros estudos realizados pelos pesquisadores Bork *et al.* (2018), Veronez *et al.*, (2018) que encontraram os valores da média de diagnóstico de AEH entre 14 e 17 anos (BORK *et al.*, 2018; VERONEZ *et al.*, 2018). O início dos sintomas, na maioria dos casos foi em média de 7,8 anos, havendo um atraso de quase 10 anos no diagnóstico, corroborando com outros estudos que encontraram valores semelhantes (FRANGNAN *et al.*, 2018; JUNG *et al.*, 2018).

Em nosso estudo a maioria dos pacientes com AEH apresentaram 1 a 2 crises por mês e severidade da doença. Apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos, as mulheres adultas e com mais idade (30 anos) relataram que os primeiros sintomas do AEH apareceram em média \pm SD de $8,89 \pm 5,14$ anos em comparação com os homens que foi a média de $6,01 \pm 5,29$ anos ($p = 0,078$). Estes resultados estão de acordo com aqueles estudados por Alonso *et al.* (2020), na cidade do Rio de Janeiro, Brasil pelo qual observaram que as crises de AEH mais severas e frequentes aconteceram em mulheres (ALONSO *et al.*, 2020).

Os principais sintomas prodromos relatados pelos pacientes com AEH neste estudo foram: prurido, parestesia e astenia e sonolência. Estes sintomas apareceram horas ou dias antes da crise e foram indicativos importantes para o início do tratamento do AEH (RESHEF; PREMATTA; CRAIG, 2013). Vários são os estudos sobre o AEH indicando que os sintomas são variados. Por exemplo estudos realizados na Suíça pelos pesquisadores Steiner *et al.* (2016) relataram que pacientes com AEH atendidos no setor de Hematologia do Hospital Cantonal em Lucerne e na unidade de alergia do Hospital Universitário de Zuric apresentaram os seguintes sintomas: fadiga, eritema cutâneo, parestesia local, além de prurido (STENINER *et al.*, 2016).

Já os principais sintomas relatados pelos pacientes com AEH neste estudo durante a crise foram: edema de extremidades, dor abdominal, edema facial e das genitálias. Além disso, edema de laringe resultando em asfixia também foi relatado em um número pequeno de pacientes. Todos estes sintomas são bem conhecidos em outros estudos. Alonso *et al.* (2020)

observaram os seguintes sintomas em 138 pacientes Brasileiros com AEH: edema cutâneo (95,8%), dor abdominal (88,5%), edema de laringe (65,6%). Já na Itália, Zanichelli *et al.* (2017) observaram em 77 pacientes com AEH os sintomas de: angioedema de face (82%) seguido por edema abdominal (66%) e edema periférico (65%). Outros estudos como o de Andrási *et al.* (2018) realizado em 73 pacientes com AEH atendidos no Centro de Angioedema na Hungria descrevem sintomas do tipo: edema de extremidades (92%), edema gastrointestinal (75%) e edema de vias aéreas superiores em 51%.

No presente estudo, trauma, exercício físico e estresse emocional foram os principais fatores desencadeantes para o desenvolvimento dos sintomas da doença. Ainda o estresse emocional predominou nos homens. Este fato denota que independente da atividade profissional exercida homens podem ser mais estressados que as mulheres.

É importante ressaltar que mesmo que se conheça os fatores desencadeantes do AEH, nem sempre estes estão presentes e alguns eventos podem ocorrer sem qualquer sinal de alerta. Neste estudo 15,5% dos pacientes estudados não apresentaram qualquer sinal de alerta. O aconselhamento destes pacientes sobre os possíveis fatores desencadeantes do AEH é importante para se prepararem para uma crise futura. Este conhecimento sobre o papel dos fatores desencadeantes permite a alteração do estilo de vida e o manejo individual da doença, a fim de melhorar a qualidade de vida frente a esta doença tão complexa (ZOTTER *et al.*, 2014).

O número de opções de medicamentos para a terapia do AEH seja na fase de crise, ou terapia a longo prazo ou mesmo no atendimento nas emergências hospitalares aumentou de forma considerável nos últimos anos. Este fato é importante para minimizar os agravos da doença (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020). Além disso, a profilaxia tem como principal objetivo evitar a asfixia e aliviar os sintomas da doença. A Oxandrolona é amplamente utilizado no tratamento dos pacientes com AEH e neste estudo este foi o principal medicamento utilizado para o tratamento de profilaxia do AEH a longo prazo (BORK *et al.*, 2018).

A maioria dos pacientes com AEH neste estudo apresentaram 1 a 2 crises em um mês. Ainda estes pacientes relataram apresentar sintomas moderados a severos e tinham ido à emergência hospitalar pelo menos 1 vez no mês. A possível explicação para a alta frequência das crises, bem como a severidade das mesmas pode ser devido a baixa eficácia da terapia de profilaxia a longo prazo utilizada no tratamento dos pacientes como por exemplo: andrógenos: oxandrolona (42,2%) ou danazol (13,3%) ou antifibrinolíticos: ácido tranexâmico (24,4%).

É importante ressaltar que o ácido tranexâmico pode ser administrado para a profilaxia de angioedema no adulto e na criança, enquanto a oxandrolona só pode ser prescrito para adulto (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017).

A frequência de terapias não eficazes com a utilização de medicamentos do tipo danazol (13,3%), anti-histamínicos (53,3%), corticoides (46,7%) e adrenalina (40%) durante a crise do AEH, demonstra que apesar de existirem consensos atualizados, alguns profissionais da saúde não fazem uso e desconhecem a terapêutica adequada. As principais opções para tratamento da crise em ambiente de emergência hospitalar e aprovados no Brasil são: concentrado de C1-INH derivado de plasma (pdC1-INH) icatibanto e plasma fresco (Craig *et al.*, 2018, Nicola *et al.*, 2019). No entanto, a opção com disponibilidade nas emergências é o plasma fresco (BARBOSA *et al.*, 2019).

Todos os pacientes estudados foram considerados pessoas com baixa renda familiar e foram acompanhados ambulatorialmente em um hospital público e de referência no estado para para AEH. No entanto, o tratamento das crises é feito nas emergências ou UPAS próximas ao local de residência do paciente.

A análise genética dos pacientes neste estudo confirma o diagnóstico de AEH e revela três mutações novas no *SERPING1*, (c.686-1G>A, c.195delG and c.902delC) que foram consideradas patogênicas de acordo com as diretrizes descritas pelo Colégio Americano de genética e genoma médico (CAGM Este órgão em conjunto com a Associação Americana de patologia molecular (AAPM) e o Colégio Americano de patologistas (CAP) realizam importante trabalho definindo as diretrizes para exames e interpretação dos resultados obtidos (RICHARD *et al.*, 2015).

No estudo de genotipagem do presente trabalho demonstraram-se evidências de variantes patogênicas (PV) nos pacientes estudados. Dentre estas destacam-se: 1) Variante fortemente patogênica ou “*Patogenicvariant Strong*” (PVS) a PVS1 que é definida como variante nula, pelo qual ocorre uma mutação em 1 ou 2 sítios da via canônica do SERPING 1, erro de leitura, deleção de múltiplos exons e conseqüentemente a perda da função do gene SERPING 1. 2) Outra variante observada muito patogênica “*Patogenic Strong*” (PS) foi a PS3, pelo qual ocorre pequenas deleções na leitura da sequência do gene (frameshift) promovendo também a disfunção do gene SERPING 1 e conseqüentemente baixas concentrações do C1-INH em todos os pacientes afetados. 3) Outra variante considerada patogênica moderada (PM) também foi encontrada neste estudo e classificada de acordo com a literatura (GenomeAggregationDatabase (GnomAD Browser, <https://gnomad.broadinstitute.org>).

Mais outras variantes foram encontradas no *SERPING1* (c.1104delA, c.550G>A, c.1480C>T) dos pacientes estudados e já descritos na literatura e associados a AEH tipo 1 (VERONEZ *et al.*, 2019).

Além disso, em duas famílias com AEH e C1-INH normal foi encontrada a mutação do gene FXII (p.Thr328Lys) associada a AEH-FXII. Esta última de caráter heterozigótico.

É importante ressaltar que a variante associada a AEH-FXII tem sido encontrada com uma alta prevalência na população brasileira (VERONEZ *et al.*, 2018).

9 CONCLUSÃO

Os pacientes deste estudo tiveram diagnóstico tardio de AEH apresentando crises de caráter moderado a grave. O tratamento profilático e também nas crises da doença foram baseados principalmente nas opções disponíveis na rede pública do que aqueles preconizados em diretrizes já estabelecidas. Este fato revela o manejo inadequado dos pacientes com AEH no em Santa Catarina. Este estudo contribuiu para o conhecimento da genética do AEH, uma vez que 3 novas variantes no gene SERPING 1 foram identificadas nas famílias estudadas.

9.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações neste estudo foi a impossibilidade de se investigar a parte genética de todos os membros das famílias afetadas mas assintomáticos, não sendo portanto identificado se estes indivíduos carregam a mutação genética associada ao AEH.

REFERENCIAS

- AGOSTONI, A.; CICARDI, M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. **Medicine**, Baltimore, v. 71, n. 4, p. 206–215, 1992.
- ALONSO, M. L. O. *et al.* Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. **Int. J. Dermatol**, v. 59, n. 3, p. 341-344, 2020.
- ANDRÁSI, N. *et al.* Idiopathic Nonhistaminergic Acquired Angioedema Versus Hereditary Angioedema. **J Allergy Clin Immunol Pract.**, v. 6, n. 4, p. 1205-1208, 2018.
- BAFUNNO, V. *et al.* Mutation of the angiopoietin-1 Gene (ANGPT1) Associates With a New Type of Hereditary Angioedema. **J Allergy Clin. Immunol**, v. 141, n. 3, p. 1009-1017, 2018.
- BANDAY, A. Z. *et al.* An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. **Genes & Diseases**, v. 7, n. 75, p. 75–83, 2020.
- BARBOSA, A. A. *et al.* Assessment on hereditary angioedema burden of illness in Brazil: A patient perspective. **Allergy Asthma Proc.**, v. 40, n. 3, p. 193-197, 2019.
- BERNSTEIN, J. A. HAE update: epidemiology and burden of disease. **Allergy Asthma Proc.**, v. 34, n. 1, p. 3-6, 2013.
- BETSCHER, S. *et al.* Correction to: The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. **Allergy Asthma Clin. Immunol**, v. 6, n. 33, p. 16-33, 2020.
- BETSCHER, S. *et al.* The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. **Allergy Asthma Clin. Immunol**, v. 25, p. 15-72, 2019.
- BORK, K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. **Allergologie Select**, v. 2, n. 1, p. 121-131, 2018.
- BORK, K. *et al.* Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. **Allergy**, v. 74, n. 12, p. 2479-2481, 2019.
- BORK, K. *et al.* Hereditary Angioedema With a Mutation in the Plasminogen Gene. **J. Allergy Clin. Immunol**, v. 73, n. 2, p. 442-450, 2018.
- BUSSE, P. J.; CHRISTIANSEN, S. C. Hereditary Angioedema. **New Engl. Med.**, v. 12, n. 382, p. 1136-1148, 2020.
- CAGINI, N. *et al.* New mutations in SERPING1 gene of Brazilian patients with hereditary angioedema. **Biol Chem.**, v. 397, n. 4, p. 337-344, 2016.
- CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística: princípios e aplicações.** Porto Alegre: Artmed, 2003.

- CICARDI, M. *et al.* Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. **Allergy**, v. 69, n. 5, p. 602-616, 2014.
- CRAIG, T. *et al.* Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 121, n. 6, p. 673-679, 2018.
- GERMENIS, A. E.; SPELLETAS, M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. **Clin. Rev. Allergy Immunol.** v. 51, n. 2, p. 170-182, 2016.
- HASLUND, D. *et al.* Dominant-negative SERPING1 variants cause intracellular retention of C1 inhibitor in hereditary angioedema. **J. Clin. Invest.**, v. 129, n. 1, p. 388-405, 2019.
- MAGERL, M. *et al.* Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. **Immunol. Allergy Clin. North. Am.**, v. 37, n. 3, p. 571-584, 2017.
- MAURER M. *et al.* The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. **Allergy**, v. 73, n. 8, p. 1575-1596, 2018.
- MOELLMAN, J. J. *et al.* A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. **Acad. Emerg. Med.**, v. 21, n. 4, p. 469-484, 2014.
- NEDELEA, I.; DELEANU, D. Isolated angioedema: An overview of clinical features and etiology. **Exp. Ther. Med.**, v. 17, n. 2, p. 1068-1072, 2019.
- NICOLA, S.; ROLLA, G.; BRUSSINO, L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. **Drugs Context**, v. 2, n. 8, p. 212-605, 2019.
- RESHEF, A.; PREMATTA, M. J.; CRAIG, T. J. Timothy. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 34, n. 3, p. 261-266, 2013.
- RICHARDS, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **National Library of Medicine**, 17, n. 5, p. 405-424, 2015.
- SANRATTANA, W.; MAAS, C.; MAAT, S. SERPINS - From Trap to Treatment. **Front. Med.**, v. 25, p. 1-8, 2019.
- STEINER, U. C. *et al.* Hereditary angioedema due to C1 - inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. **Orph. J. Rare Diseas.**, v. 21, p. 11-43, 2016.
- STEPHEN, B. *et al.* The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 15, n. 72, 2019.

VERONEZ, C. L. *et al.* Genetic Variation of Kallikrein-Kinin System and Related Genes in Patients With Hereditary Angioedema. **Front Med.**, p. 6-28, 2019.

VERONEZ, C. L. *et al.* Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. **J Allergy Clin Immunol Pract.**, v. 6, n. 4, p. 1209-1216, 2018.

WMA - World Medical Association. **Medical ethics manual**. 3. ed. France: Cedex, 2015.

ZANICHELLI, A. *et al.* Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients with Acquired C1-Inhibitor Deficiency. **J Allergy Clin Immunol Pract.**, v. 5, n. 5, p. 1307-1313, 2017.

ZOTTER, Z. *et al.* The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. **Orphanet J. Rare Dis.**, p. 9-44, 2014.

ZURAW, B. L. *et al.* US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. **J. Allergy Clin. Immunol. Pract.**, v. 1, n. 5, p. 458-467, 2013a.

ZURAW, B. L. *et al.* A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 131, n. 6, p. 1491-1493, 2013b.

ANEXO A - Ficha de Avaliação AEH



AVALIAÇÃO INICIAL PARA PACIENTES COM ANGIOEDEMA

DADOS PESSOAIS

Código _____

Data de preenchimento: ___/___/___

Nome: _____ N°_prontuário: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Naturalidade: _____

Ascendência

Europeia: _____ Ameríndia Africana Oriental: _____

Cor ou raça (perguntar):

Branca Preta Parda Amarela Indígena Não sabe

Médico solicitante: _____ Instituição: _____

e-mail do médico solicitante: _____

QUADRO CLÍNICO

Idade de início dos sintomas: _____

Assintomático

Frequência das crises antes do tratamento: _____

Angioedema e sintomas associados ocorridos DURANTE A VIDA

<input type="checkbox"/> Mãos	<input type="checkbox"/> Lábios	<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Outros
<input type="checkbox"/> Pés	<input type="checkbox"/> Pálpebra	<input type="checkbox"/> Distensão abdominal	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Braços	<input type="checkbox"/> Língua	<input type="checkbox"/> Líquido na cavidade abdominal	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Pernas	<input type="checkbox"/> Úvula	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Genitais	<input type="checkbox"/> Laringe/glote	<input type="checkbox"/> Vômitos	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Face	<input type="checkbox"/> Dispneia	<input type="checkbox"/> Diarreia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pescoço	<input type="checkbox"/> Disfagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Orelhas	<input type="checkbox"/> Rouquidão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Localização e frequência de sintomas no ÚLTIMO ANO

Localização	Frequência dos sintomas			
	Nenhuma/ano	< 6 vezes/ano	6-11 vezes/ano	> 1 vez/mês
Mãos				
Pés				
braços				
Pernas				
Genitais				
Face				
Pescoço				
Orelhas				
Lábios				
Pálpebra				
Língua				
Uvula				
Laringe/glote				
Dispneia				
Disfagia				
Rouquidão				
Dor abdominal				
Distensão abdominal				
Líquido na cavidade abdominal				
Náuseas				
Vômitos				
Diarreia				

Fez profilaxia no último ano? () sim () não - Medicamento:

Dose:

Duração média das crises

Sem profilaxia:

1 dia 2 dias 3 - 5 dias 5 dias Mais de 5 dias

Com profilaxia:

1 dia 2 dias 3 - 5 dias 5 dias Mais de 5 dias

Gravidade das crises

LEVE	Desconforto, sem prejuízo das atividades diárias
MODERADA	Desconforto que afeta as atividades diárias, mas não requer visita a Serviço de Emergência ou Hospital
GRAVE	Crise com necessidade de visita a Serviço de Emergência, hospitalização, internação em UTI, e/ou intubação endotraqueal (edema de vias aéreas superiores, crise grave de dor abdominal com ou sem ascite ou outros sintomas gastrointestinais, edema desfigurante de face e mucosa oral, edema grave em outras localizações)

Rua Pedro de Toledo, 669 - 9º andar-fundos
 CEP: 04039-032 São Paulo -SP Brasil
 Tel.: +55 11 5576-4848 ramal 1999 / 1314
 e-mails: jbpesquero@gmail.com;
ca_veronez@yahoo.com.br;

R. Profa. Maria Flora Pausewang, 108 – Trindade,
 CEP:88036-800 Florianópolis – SC
 Tel: +55 (48) 3721-9140
 e-mail: janedasilva1808@gmail.com

Av. Bandeirantes, 3900 - Anexo A, Bloco B, 2º andar sala 54
 CEP: 14049-900 Ribeirão Preto - SP Brasil
 Tel.: +55 16 33153279/ 33150218
 e-mails: angioedemah@gmail.com; karla@fmrp.usp.br



Gravidade das crises **ANTES** do início do tratamento:

- Leve
 Moderada
 Grave

Gravidade das crises **APÓS** o início do tratamento, **NO ÚLTIMO ANO**:

- Assintomático
 Leve
 Moderada
 Grave

Mesmos critérios acima

Fatores desencadeantes (ANTES do tratamento)

- Estresse Trauma Infecções Tratamento dentário gravidez Relação sexual Exercício físico

- Alimento (especificar): _____
 Medicamento (especificar): _____
 Cirurgias (especificar): _____
 Contraceptivo oral ou reposição hormonal(especificar): _____
 Outros _____

Pródromo

- Sim Não

Descrever: _____

Quanto tempo antes?

- < 2 hs 2-24 hs Dias _____

DIAGNÓSTICO

- Tem diagnóstico de AEH? Sim Não

Se positivo, data do diagnóstico: _____



TRATAMENTO DAS CRISES

- Tratamento em casa Atendimento médico em emergência (pronto socorro), quantas vezes _____
 Hospitalização, quantas vezes? _____
 UTI, quantas vezes? _____
 Procedimentos invasivos, quantas vezes? _____
 Intubação
 Traqueostomia _____
- Hidratação Adrenalina Plasma fresco congelado
 Analgésico Ácido tranexâmico Inibidor do receptor de bradicinina (Firazyr®)
 Sedação Ácido ε-aminocapróico Inibidor de C1 (Berinert®, Cynrize®)
 Anti-histamínico Danazol _____
 Corticosteroide _____ _____

TRATAMENTO PROFILÁTICO

Medicamento	Dose total diária	Frequência de administração
<input type="checkbox"/> Ácido tranexâmico		
<input type="checkbox"/> Danazol		
<input type="checkbox"/> Ácido ε-aminocapróico		
<input type="checkbox"/> Oxandrolona		
<input type="checkbox"/> Inibidor de C1 (Cynrize®)		
<input type="checkbox"/> Progestágeno-_____		
<input type="checkbox"/> Outros		

ANTECEDENTES PESSOAIS

Gestação

- Sim Não
 Intercorrências: _____

Comorbidades

- Autoimunidade (especificar) _____
- Câncer Diabetes Hipertensão arterial sistêmica Doença da tireoide Cardiopatia
- Asma Rinite alérgica Alergia a fármacos: _____ Outras: _____

Rua Pedro de Toledo, 669 - 9º andar-fundos
 CEP: 04039-032 São Paulo - SP Brasil
 Tel.: +55 11 5576-4848 ramal 1999 / 1314
 e-mails: jbpesquero@gmail.com;
ca_veronez@yahoo.com.br;

R. Profa. Maria Flora Pausewang, 108 – Trindade,
 CEP: 88036-800 Florianópolis – SC
 Tel: +55 (48) 3721-9140
 e-mail: janedasilva1808@gmail.com

Av. Bandeirantes, 3900 - Anexo A, Bloco B, 2º andar sala 54
 CEP: 14049-900 Ribeirão Preto - SP Brasil
 Tel.: +55 16 33153279/ 33150218
 e-mails: angioedemah@gmail.com; karla@fmrp.usp.br



Medicamentos em uso

Medicamento	Especificar	Dose
Inibidor da enzima conversora da angiotensina iECA		
Anti-inflamatório não esteroide AINE		
Bloqueador do receptor de angiotensina BRA		
Contraceptivo oral		
Outros		

EXAMES LABORATORIAIS

Exame	Data	Resultado	Valor de referência	Laboratório onde foi realizado, cidade	Realizado durante a crise (sim ou não)
C1-INH quantitativo	__/__/__				
C1-INH funcional	__/__/__				
C4	__/__/__				
C1q	__/__/__				
C1-INH quantitativo	__/__/__				
C1-INH funcional	__/__/__				
C4	__/__/__				
C1q	__/__/__				
C1-INH quantitativo	__/__/__				
C1-INH funcional	__/__/__				
C4	__/__/__				
C1q	__/__/__				
	__/__/__				
	__/__/__				
	__/__/__				
	__/__/__				

HISTÓRIA FAMILIAR DE ANGIOEDEMA

Familiares com sintomas sugestivos de AEH: Sim Não

Quem? _____

Familiar diagnosticado com AEH por médicos: Sim Não

Quem? _____

Rua Pedro de Toledo, 669 - 9º andar-fundos
CEP: 04039-032 São Paulo - SP Brasil
Tel.: +55 11 5576-4848 ramal 1999 / 1314
e-mails: jbpesquero@gmail.com;
ca_veronez@yahoo.com.br;

R. Profa. Maria Flora Pausewang, 108 – Trindade,
CEP:88036-800 Florianópolis – SC
Tel: +55 (48) 3721-9140
e-mail: janedasilva1808@gmail.com

Av. Bandeirantes, 3900 - Anexo A, Bloco B, 2º andar sala 54
CEP: 14049-900 Ribeirão Preto - SP Brasil
Tel.: +55 16 33153279/ 33150218
e-mails: angioedemah@gmail.com; karla@fmrp.usp.br



HEREDOGRAMA

- Mulher com sintomas
- Homem com sintomas
- Mulher sem sintomas
- Homem sem sintomas

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Angioedema hereditário tipo I | <input type="checkbox"/> Angioedema adquirido por iECA |
| <input type="checkbox"/> Angioedema hereditário tipo II | <input type="checkbox"/> Angioedema adquirido idiopático histaminérgico |
| <input type="checkbox"/> Angioedema hereditário com inibidor de C1 normal | <input type="checkbox"/> Angioedema adquirido idiopático não-histaminérgico |
| <input type="checkbox"/> Angioedema adquirido por deficiência do inibidor de C1 | <input type="checkbox"/> _____ |

CONDUTA:

Cadastrado na ABRANGHE: Sim Não

OUTRAS OBSERVAÇÕES

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / NÚCLEO DE
ALERGIA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução CNS 466 de 12/12/2012:1)

Sr/Sra. _____, gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa intitulada “**Programa de Pedigree para Casos Índice e Famílias de Indivíduos com Angioedema Hereditário por Déficit de Inibidor de C1 esterase – Projeto Angioedema sem urticária: avaliação clínico laboratorial e molecular**” que será coordenado pela Disciplina de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina do ABC. Embora seja essa pesquisa seja realizada em São Paulo, outros centros do Brasil também participarão e entre eles, o HU de Florianópolis. Esta pesquisa tem como objetivo buscar o diagnóstico de Angioedema Hereditário em familiares de paciente já identificado pelo médico que o acompanha. Esta pesquisa permitirá diagnosticar outros membros de sua família que podem ter a mesma doença e nunca foram diagnosticados e podem apresentar os mesmos sintomas que você.

Sua participação consiste em descrever os membros de sua família e possíveis sintomas que algum destes familiares apresente. Suas respostas serão tratadas de forma confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado seu nome em qualquer fase da pesquisa e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os participantes. Não será cobrado nada e não haverá gastos. Caso o Sr/Sra tenha algum gasto devido à pesquisa, este será reembolsado. O Sr/Sra poderá necessitar de exames laboratoriais para que o diagnóstico seja confirmado e também poderá realizar um exame genético em busca do defeito que causou a doença. Como haverá a coleta de amostras de sangue, o risco e desconforto para a participação no estudo é mínimo, porém pode causar constrangimento (mal estar). Este risco e desconforto pode causar dor pouco intensa na coleta de sangue, e eventualmente deixar alguma marca roxa no local da punção. O Sr/Sra terá acesso a todos os resultados de exames realizados durante a pesquisa. As avaliações serão feitas nas datas das consultas de rotina, mas se houver necessidade de comparecer ao Ambulatório somente para o estudo, o Sr/Sra receberão o dinheiro que corresponde ao transporte para o local do atendimento médico.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que você poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, sem penalização alguma e sem prejuízo aos seus cuidados no nosso Ambulatório. Você também não precisa responder todas as perguntas caso não queira. Esta pesquisa terá uma duração inicial de 2 anos. Desde já agradecemos a sua atenção e participação e nos colocamos à disposição para mais informações. Em caso de dúvida(s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa você poderá entrar em contato com a coordenadora da pesquisa Profª Dra Anete Sevciovic Grumach, na Avenida Príncipe de Gales, 821 Santo André, SP ou pelo telefone (11) 49935477 ou (11) 983353860 ou ainda com Profª Dra Jane da Silva, na sala 4, área A dos ambulatórios do Hospital Universitário da UFSC, Florianópolis-SC ou ainda na Rua Fernando Ferreira, 172,A/601, Bom Abrigo, Florianópolis-SC e pelos telefones (48) 3721-8039 ou 999650718, todos dias em qualquer horário.

Se o Sr/Sra tiver dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante do estudo e/ou insatisfeito como a maneira como o estudo está sendo realizado, você pode entrar em contato com o Comitê



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / NÚCLEO DE
ALERGIA



de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina do ABC pelo endereço: Avenida Príncipe de Gales, 821, 1º andar, Prédio CEPES, Santo André, SP ou pelo telefone (11)49935453. O horário de atendimento é de segunda a sexta feira das 8 às 16 horas.

Ou ainda poderá entrar em contato com o CEPESH-UFSC, que é um órgão da Universidade Federal de Santa Catarina responsável pela regulamentação ética e fiscalização da pesquisa realizada aqui. Este fica instalado no Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone para contato: 3721-6094. Tem atendimento de segunda a sexta-feira das 7h às 19h.

O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando assegurar a proteção, a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa.

Uma via deste Termo de Consentimento Livre esclarecido será entregue a você, outra via será arquivada em seu prontuário e a terceira via ficará arquivada no Centro de Pesquisa.

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome: _____

RG: _____ Sexo: M F

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

Endereço: _____

_____ Telefone: _____

_____ declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador, entendi o que me foi explicado, tirei dúvidas e concordo em participar do presente Projeto de Pesquisa.

Local: _____ Data: ____ / ____ / ____

(Assinatura do participante da pesquisa ou responsável)

Médico/pesquisador responsável pela aplicação do termo

Prof. Dra. Jane da Silva

_____, ____ de _____ de 201 ____.
cidade data



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / NÚCLEO DE
ALERGIA



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Eu, depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa “Programa de Pedigree para Casos Índice e Famílias de Indivíduos com Angioedema Hereditário por Déficit de Inibidor de C1 esterase – Projeto Angioedema sem urticária: avaliação clínico laboratorial e molecular” especificada no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizo, através do presente termo, o armazenamento de Plasma, Buffy Coat e DNA purificado em um **Biobanco**, possibilitando a utilização desse material em um novo projeto de pesquisa, sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes. Declaro estar ciente de que o material biológico armazenado somente será utilizado mediante aprovação de novo projeto de pesquisa pelo CEP. Declaro que conheço a possibilidade de, por livre e espontânea vontade, solicitar o descarte do material armazenado a qualquer momento, sem prejuízo ao acompanhamento médico. Autorizo, também, o descarte do material biológico armazenado caso este seja declarado inadequado pelos critérios de qualidade. Em caso de projetos futuros, declaro:

A necessidade de novo consentimento a cada pesquisa: _____ Telefone: _____
A dispensa de novo consentimento a cada pesquisa: _____

Em caso de óbito ou condição incapacitante, expresso a minha vontade de cessão dos direitos sobre o material armazenado para:

Sucessores: _____, contato _____. Investigador principal do referido estudo _____. Outros _____, contato _____.

Nome do participante da pesquisa

RG CPF Assinatura:

Nome do representante legal Parentesco

RG CPF Assinatura:

Nome do membro da equipe da pesquisa

RG CPF Assinatura:

Nome da testemunha

RG CPF Assinatura:

Este formulário foi lido para (participante da pesquisa) em/...../..... (data), por (membro da equipe de pesquisa), enquanto eu estava presente.

Florianópolis, _____ de _____ de 20_____.

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pediátrico



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / NÚCLEO DE ALERGIA



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução CNS 466 de 12/12/2012:1)

Menor _____, gostaríamos de convidá-lo/a a participar da pesquisa com o nome “**Programa de Pedigree para Casos Índice e Famílias de Indivíduos com Angioedema Hereditário por Déficit de Inibidor de C1 esterase – Projeto Angioedema sem urticária: avaliação clínico-laboratorial e molecular**” que será organizada pela Disciplina de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina do ABC. Embora essa pesquisa seja realizada em São Paulo, outros centros do Brasil também participarão e entre eles, o HU de Florianópolis. Este estudo procura o diagnóstico de Angioedema Hereditário na família de um paciente que já foi diagnosticado pelo médico que o acompanha e ajudará a diagnosticar outras pessoas de sua família que podem ter a mesma doença e nunca foram vistas ou tratadas, mesmo que tenham os mesmos sintomas que você.

Você participará contando o que você sente, caso tenha alguma queixa. Suas respostas não serão contadas a ninguém, isto é, em nenhum momento contaremos seu nome e quando fizer exames não colocaremos o seu nome, assim, outras pessoas não saberão de quem são os exames. Você ou sua família ou responsável não terá que pagar os exames e se tiverem que vir em dia diferente da consulta receberão de volta o gasto com a condução. Você também precisará fazer exames de sangue para o diagnóstico e para estudos do gene, isto é, saber que doença você tem. É possível que outros exames precisem ser feitos para entender melhor ainda a doença. Como faremos coleta de amostras de sangue, você sentirá uma dor leve na coleta de sangue e pode até deixar alguma marca roxa no local da punção, mas isto é considerado um risco pequeno. Você poderá receber e ver todos os resultados de exames feitos durante a pesquisa. As consultas e orientações serão feitas de preferência quando vier para rotina. Se houver necessidade de voltar ao Ambulatório somente para fazer novos exames da pesquisa, você e seu acompanhante receberão o dinheiro que corresponde ao transporte para o local do atendimento médico.

Gostaríamos de deixar claro que você pode participar se quiser e que pode dizer não para iniciar ou em qualquer momento pode sair da pesquisa, sem nenhum problema para você e continuaremos atendendo normalmente. Você também não precisa responder todas as perguntas caso não queira. Esta pesquisa terá uma duração inicial de até 2 anos. Desde já agradecemos a sua atenção e participação e nos colocamos à disposição para mais informações. Em caso de dúvida (s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa você poderá entrar em contato com a coordenadora do estudo Profª Dra Anete Sevciovic Grumach, na Avenida Príncipe de Gales, 821 Santo André, SP ou pelo telefone (11) 49935477 ou (11) 983353860 ou ainda com Profª Dra Jane da Silva, na sala 4, área A do Hospital Universitário da UFSC, Florianópolis-SC ou ainda na Rua Fernando Ferreira, 172,A/601, Bom Abrigo, Florianópolis-SC e pelos telefones (48) 3721-8039 ou (48) 999650718, todos os dias e em qualquer horário.

Se você tiver dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante do estudo e/ou não estiver satisfeito como a maneira como o estudo está sendo realizado, você pode entrar em contato com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / NÚCLEO DE ALERGIA



o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina do ABC pelo endereço: Avenida Príncipe de Gales, 821, 1º. andar, Prédio CEPES, Santo André, SP ou pelo telefone (11)49935453. O horário de atendimento é de segunda a sexta-feira das 7 às 17 horas.

Ou ainda poderá entrar em contato com o CEPESH-UFSC, que é um órgão da Universidade Federal de Santa Catarina responsável pela regulamentação ética e fiscalização da pesquisa realizada aqui. Este fica instalado no Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone para contato: 3721-6094. Tem atendimento de segunda a sexta-feira das 7h às 19h.

O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando assegurar a proteção, a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa.

Uma via deste Termo de Consentimento Livre esclarecido será entregue a você, outra via será arquivada em seu prontuário e a terceira via ficará arquivada no Centro de Pesquisa.

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome: _____

RG: _____ Sexo: M F Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

_____ Telefone: _____

_____ declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador, entendi o que me foi explicado, tirei dúvidas e concordo em participar do presente Projeto de Pesquisa.

Local: _____ Data: ____/____/____

(Assinatura do participante da pesquisa)

(Assinatura do responsável pelo menor)

Médico/Pesquisador responsável pela aplicação do termo

Profª. Dra. Jane da Silva

_____, ____ de _____ de 201__
cidade data



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / NÚCLEO DE ALERGIA



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Eu e meu responsável, depois de conhecer e entender os motivos, modo de avaliação, riscos e benefícios da pesquisa **“Programa de Pedigree para Casos Índice e Famílias de Indivíduos com Angioedema Hereditário por Déficit de Inibidor de C1 esterase – Projeto Angioedema sem urticária: avaliação clínico-laboratorial e molecular”** especificada no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizo, através do presente termo, o armazenamento de Plasma, Buffy Coat e DNA purificado em um **Bio banco**, possibilitando a utilização desse material em um novo projeto de pesquisa, sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes. Declaro saber que o material biológico guardado somente será usado após aprovação de novo projeto de pesquisa pelo CEP. Declaro que conheço a possibilidade de, por livre e espontânea vontade, solicitar o descarte do material armazenado a qualquer momento, sem prejuízo ao acompanhamento médico. Autorizo, também, o descarte do material biológico armazenado caso este seja declarado inadequado pelos critérios de qualidade. Em caso de projetos futuros, declaro:

A necessidade de novo consentimento a cada pesquisa: _____ Telefone: _____

A dispensa de novo consentimento a cada pesquisa: _____

Em caso de óbito ou condição incapacitante, expresso a minha vontade de cessão dos direitos sobre o material armazenado para:

Sucessores: _____, contato _____. Investigador principal do referido estudo _____.

Outros: _____, contato _____.

<p>Nome do participante da pesquisa</p> <p>RG CPF Assinatura:</p> <p>Nome do representante legal Parentesco</p> <p>RG CPF Assinatura:</p> <p>Nome do membro da equipe da pesquisa</p> <p>RG CPF Assinatura:</p> <p>Nome da testemunha</p> <p>RG CPF Assinatura:</p> <p>Este formulário foi lido para (participante da pesquisa) em/...../..... (data), por (membro da equipe de pesquisa), enquanto eu estava presente.</p>
--

Florianópolis, _____ de _____ de 20_____.