

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CAROLINA TELÓ GEHLEN BRANCO**

**ESTUDO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO EM UMA GRANDE FAMÍLIA  
DA REGIÃO SUL DO BRASIL**

**Brasília  
2019**



**CAROLINA TELÓ GEHLEN BRANCO**

**ESTUDO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO EM UMA GRANDE FAMÍLIA  
DA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas

Área de concentração: Medicina: Alergia e imunologia clínica – prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças imunoalérgicas

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dra. Juliana Forte Mazzeu de Araújo

Co- Orientador: Dra Jane da Silva

**Brasília**

**2019**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

TB816e      Teló Gehlen Branco, Carolina  
              Estudo do Angioedema Hereditário em uma Grande Família da  
Região Sul do Brasil / Carolina Teló Gehlen Branco;  
orientador Juliana Forte Mazzeu de Araújo; co-orientador  
Jane da Silva. -- Brasília, 2019.  
              83 p.

              Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --  
Universidade de Brasília, 2019.

              1. Angioedema Hereditário. 2. Deficiência do inibidor de  
C1 esterase. 3. SERPING1. 4. Alergia e Imunologia Clínica.  
I. Forte Mazzeu de Araújo, Juliana, orient. II. da Silva,  
Jane, co-orient. III. Título.

**Carolina Teló Gehlen**

**ESTUDO DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO EM UMA GRANDE FAMÍLIA  
DA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Esta Dissertação foi julgada adequada para a obtenção do Título de Mestra em Ciências Médicas e aprovado em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Brasília, 09 de dezembro de 2019

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Juliana Forte Mazzeu de Araújo  
Faculdade de Medicina - UnB

---

Prof. Dr. Paulo Sergio França  
Faculdade de Medicina - UnB

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Carmen Livia Faria da Silva Martins  
Faculdade de Medicina - UnB

---

Prof<sup>a</sup> Dra Izelda Maria Carvalho Costa  
Faculdade de Medicina - UnB



*Dedico esse trabalho à minha filha Marília que embora ainda pequena, já me ensinou o verdadeiro sentido da vida com seu amor incondicional. Que esse trabalho, sirva de exemplo para guiar sua trajetória acadêmica e para que você nunca desista dos seus futuros desafios.*



## **Agradecimentos**

Aos meu pais, José Darci Gehlen (in memorian) e Maria Soloni Teló Gehlen que foram o meu alicerce, a base da minha educação, e meu porto seguro para que eu nunca desistisse de correr atrás dos meus objetivos, apesar das dificuldades.

À Dra Jane da Silva, que me “adotou” em Florianópolis e me presenteou com esse belo estudo sobre angioedema, iniciado por ela em 2014 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 profa Dra Juliana Mazzeu, que mesmo sem me conhecer, acreditou no meu potencial, e aceitou me orientar num tema diferente do habitual de sua área, e que apesar da minha mudança de cidade e gravidez durante o curso, não desistiu dessa tarefa. Muito obrigada pelo seu empenho, carinho e compreensão com as minhas tantas ausências.

Ao prof Paulo Sérgio França, que foi meu grande incentivador dentro da UNB, abrindo as portas para a realização do meu mestrado, e que me apresentou os distritos de Brasília com a aproximação das UBS para a realização de nosso projeto sobre anemia falciforme. Muito obrigada pela sua dedicação e disponibilidade em me ajudar, seu entusiasmo acadêmico foi motivador para que eu não desistisse.

Ao meu esposo Fábio que acompanha minha trajetória desde a residência, e sempre me apoiou em novas “aventuras acadêmicas” mesmo sabendo que alguma coisa vai sobrar para ele, seja formatação, gráficos ou qualquer dúvida de informática que eu venha a ter. Obrigada por ser meu muro de lamentações e minha válvula de escape quando pareço que vou explodir de cansaço por tantas funções acumuladas. Seu amor é fundamental para meu equilíbrio emocional.

A todos acadêmicos de medicina envolvidos nesse estudo desde 2014, com coletas de dados e preenchimento de formulários, muito obrigada pelo apoio nessas questões burocráticas;

Ao Gil filho da Dra Jane que fez o primeiro heredograma da família, o qual foi atualizado gentilmente pela Bárbara Merfort Ferreira, minha colega de UNB.

À Shélida Bráz, outra querida colega, por ser o meu contato em Brasília para dúvidas sobre o funcionamento do mestrado da UNB e para dicas necessárias para

a realização da dissertação, e ao Bruno Dallago, seu esposo, que cordialmente realizou nossa análise estatística.

À minha amiga Dra Luciana Iglesias, que teve paciência em me ensinar o início de uma redação científica com as citações e todos os seus “APUDs”, por ser meu exemplo de persistência acadêmica, e por sempre acreditar que eu conseguiria.

À minha colega de pediatria e também mestranda Tatiana Titericz por agilizar e organizar a coleta de dados.

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

Aos pacientes da família estudada por serem tão receptivos e carinhosos com toda nossa equipe durante as visitas à Herval D'Oeste, e por aceitarem a participar desse trabalho contribuindo com informações sobre sua doença.

À Deus, que concedeu minha vida e o meu melhor presente: minha filha Marília, perfeita e saudável, que é a minha grande fonte inspiradora; seu sorriso recarrega minhas energias e me motiva melhorar a cada dia.

*“Quando penso que cheguei ao meu limite, descubro que tenho forças para ir além.”*

Ayrton Senna



## RESUMO

**Introdução:** Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara caracterizada por edema submucoso e mucoso com alto grau de morbimortalidade. Pode ser ocasionado pela deficiência do inibidor da C1 esterase (C1INH) devido a mutações no gene *SERPING1*. Esse estudo apresenta as características clínicas e genéticas de pacientes com AEH por deficiência de C1INH de uma grande família do Oeste Catarinense e seu contexto sócio demográfico. **Métodos:** Estudo observacional transversal com pacientes de 2 famílias de uma mesma cidade e diagnóstico de AEH. Preenchido um protocolo com características clínicas, laboratoriais e de tratamento dos pacientes. O estudo genético foi realizado em 33 pacientes. Testes de correlação e comparação entre as variáveis foram aplicados usando o programa IBM SPSS Statistics® 2.0. **Resultados:** A mutação encontrada no gene *SERPING1* (c.1104del p.Asp369Thrfs), recentemente descrita, foi idêntica, nas 2 famílias, sugerindo uma origem comum. A média de idade do diagnóstico de AEH foi de 16,7 ( $\pm$  14) anos e a média idade do início dos sintomas foi de 6 ( $\pm$  6,1) anos; os pacientes mais velhos tiveram diagnóstico mais tardio que os mais jovens ( $p < 0,05$ ). Para a profilaxia, 53% dos pacientes, usaram ac. Tranexâmico e para o tratamento das crises, analgésicos e corticoides foram os mais utilizados. Entre os indivíduos com idade laborativa, 50% encontram-se afastados do trabalho por aposentadoria ou incapacidade, com renda mensal abaixo de \$750. **Conclusão:** Acredita-se que essa seja uma das maiores famílias com AEH do Brasil. As condições sociais desfavoráveis dessa família provavelmente interferiram no controle adequado da doença.

**Palavras-chave:** Angioedema hereditário. Deficiência do inibidor da C1 esterase. *SERPING1*. Condições sociais. Planejamento familiar.

## ABSTRACT

**Background:** Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disease characterized by submucosal and mucosal edema with high morbidity and mortality. One of the main causes is C1 esterase inhibitor (C1INH) deficiency due to mutations in the *SERPING 1* gene. This study presents the clinical and genetic characteristics of C1INH deficiency HAE patients from a large family of Western Santa Catarina and its socio-demographic context. **Methods:** Cross-sectional observational study with patients from 2 family branches procedent from the same city and diagnoses with HAE. A protocol with clinical, laboratory and treatment information of patients has been completed. Genetic testing was performed in 33 individuals. Correlation tests and comparison between variables were applied using the IBM SPSS Statistics® 2.0 program. **Results:** The recently described mutation in the *SERPING1* gene (c.1104del p.Asp369Thrfs) was identical in both families, suggesting a common origin. The mean age at diagnosis of HAE was 16.7 ( $\pm$  14) years and the mean age at onset of symptoms was 6 ( $\pm$  6.1) years; older patients were diagnosed later than younger patients ( $p < 0.05$ ). For prophylaxis, 53% of patients used Tranexamic acid and for the treatment of seizures, analgesics and corticoids were the most used. Among working-age individuals, 50% are out of work due to retirement or disability, with a monthly income below US\$ 750. **Conclusions:** This is believed to be one of the largest families with HAE in Brazil. The unfavorable social conditions of this family probably interfere with the proper control of the disease. **Key words:** Hereditary angioedema. C1 esterase inhibitor deficiency. *SERPING1*. Social conditions. Family planning.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Evolução do angioedema em uma mesma paciente .....	2
<b>Figura 2</b> Manifestações do AEH na infância.....	3
<b>Figura 3</b> Cromossomo 11 e a localização do gene <i>SERPING1</i> .....	6
<b>Figura 4</b> Cromossomo 5 e a localização do Fator XII.....	6
<b>Figura 5</b> Sinais de Alerta para AEH.....	8
<b>Figura 6</b> Fluxograma para o Diagnóstico de AEH .....	11
<b>Figura 7</b> Heredograma Pedigree A.....	24
<b>Figura 8</b> Heredograma Pedigree B.....	25
<b>Figura 9</b> Figuras 2A e 2B.....	28
<b>Figura 10</b> Comparação entre os grupos etários de acordo com a idade no diagnóstico de AEH.....	28
<b>Figura 11</b> Frequência dos sintomas de AEH .....	29



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> Medicamentos disponíveis para a profilaxia a longo prazo .....	14
--	----



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Características dos pacientes pertencentes a uma família com AEH .....	26
<b>Tabela 2</b> Fatores Desencadeantes .....	29



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEA	Angioedema com deficiência de C1-INH
AEH	Angioedema Hereditário
ANGPT1	Gene da Angiotensina
BRA	Bloqueadores de Angiotensina II
C1-INH	Proteína inibidora de C1-esterase
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CEPSH	Comitês de ética e Pesquisa de Seres Humanos
CPK	Creatinofosfoquinase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
EV	Endovenoso
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FXII	Gene do Fator XII
HGMD <sup>®</sup>	Banco de Dados de Mutação Genética Humana
HU	Hospital Universitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IECA	Inibidores da enzima angiotensina-convertase
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PLG	Gene do Plasminogênio
RNA	Ácido Ribonucleico
SC	Santa Catarina
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

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Conceito</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Manifestações Clínicas</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3</b>	<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>4</b>
<b>1.4</b>	<b>Genética</b> .....	<b>5</b>
<b>1.5</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>7</b>
1.5.1	Diagnóstico diferencial.....	9
<b>1.6</b>	<b>Profilaxia a longo prazo</b> .....	<b>12</b>
1.6.1	Andrógenos atenuados: (Danazol, Oxandrolona, Estanozolol) .....	12
1.6.2	Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocaproico).....	13
1.6.3	Concentrado de Inibidor de C1 esterase (pdC1-INH) .....	13
<b>1.7</b>	<b>Profilaxia a Curto Prazo</b> .....	<b>14</b>
<b>1.8</b>	<b>Tratamento dos episódios agudos: Crises de AEH</b> .....	<b>15</b>
<b>1.9</b>	<b>Justificativa</b> .....	<b>16</b>
<b>1.10</b>	<b>Objetivo Geral:</b> .....	<b>17</b>
1.10.1	Objetivos Específicos: .....	17
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Tipo de estudo</b> .....	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>População, amostra, local e período:</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Análise de dados:</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>35</b>

<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>37</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>43</b>
<b>APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>51</b>
<b>ANEXO B – FICHA DE AVALIAÇÃO .....</b>	<b>55</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Conceito**

O termo angioedema consiste em um edema transitório, profundo, localizado na derme, tecido subcutâneo e/ou submucosa, do trato respiratório superior e gastrointestinal, decorrente de vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar. (FERRARO et. al., 2014) De natureza não inflamatória e não pruriginoso, pode ser classificado em angioedema histaminérgico, mediado por histamina, normalmente acompanhado de urticária, e que responde bem ao tratamento com anti-histamínicos e adrenalina; e em angioedema não-histaminérgico, que ocorre sem a presença de urticária, com episódios mais duradouros, cujo o principal mediador é a bradicinina, com pobre resposta ao tratamento convencional. (BORK, 2014, FERRARO et. al., 2014)

O Angioedema hereditário (AEH), foi descrito pela primeira vez por William Osler em 1888, pertence ao grupo dos angioedemas não-histaminérgicos e constitui-se em uma doença genética, de herança autossômica dominante, cuja prevalência se encontra em torno de 1:50.000, sem distinção quanto ao sexo e grupos étnicos. (AGOSTONI et.al., 2004; OSLER, 1888)

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

### **1.2 Manifestações Clínicas**

O Angioedema Hereditário (AEH) é caracterizado classicamente por edema recorrente (Figura 1), 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).

Segundo Agostoni et. al. (2004) 50% dos pacientes adultos apresentam o padrão clínico completo do AEH: angioedema cutâneo, dor abdominal e asfixia por edema laríngeo. 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; WAHN et. al., 2012) .

**Figura 1** Evolução do angioedema em uma mesma paciente



*Fonte: do autor. Imagem autorizada pelo paciente.*

Grande parte das manifestações clínicas do AEH se inicia na infância, e adolescência com duração média de 2 a 5 dias, e com desaparecimento espontâneo. (FARKAS, 2010).

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)

**Figura 2** Manifestações do AEH na infância



*Fonte: do autor. Imagem autorizada.*

As crises de angioedema gastrintestinal incluem dor abdominal súbita de forte intensidade, náuseas, vômito e diarreia, que mimetizam sintomas de abdome agudo, podendo levar a choque hipovolêmico e a laparotomias desnecessárias. Porém a ausência de febre pode ser a chave para o diagnóstico diferencial. (AGOSTONI et al., 2004; FARKAS et.al., 2007) Na infância (Figura 2), a dor abdominal pode ser o primeiro sinal de AEH e por ser uma queixa comum nessa faixa etária e relacionada a causas diversas, faz com que o AEH seja sub diagnosticado e o tratamento seja inadequado. (FARKAS et al., 2017; GASPAR et. al., 2015).

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. Os sintomas

incluem rouquidão, dispneia, estridor, disfagia, sensação globosa e alterações na voz. (FARKAS et al., 2007) A incidência de crises de angioedema de laringe é rara, em torno de 0.9%. Porém, cerca de metade dos pacientes irá apresentar esses sintomas pelo menos uma vez na vida, o que normalmente ocorre por volta dos 20 anos. (FARKAS et al., 2007; PATTANAIK; LIEBERMANN, 2017)

Manifestações atípicas do AEH podem envolver alterações no cérebro (causando cefaleia), bexiga urinária, uretra, rins, músculos e articulações. O chamado episódio torácico que envolve dor retroesternal, dispneia e edema subcutâneo de tronco, merece atenção. É rara a ocorrência de derrame pleural ou pericárdico. (BORK et. al., 2006; FARKAS et al., 2007; WAHN et al., 2012)

Os principais fatores desencadeantes são traumas, infecções de vias aéreas superiores, stress emocional, menstruação, gestação, infecções crônicas por vírus da hepatite C e drogas como 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 anti-histamínicos, corticoesteróides ou epinefrina. (BOWEN et al., 2010)

### 1.3 Fisiopatologia

O AEH decorre de distúrbios nos sistemas complemento e da coagulação com exacerbação de mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas. (VALLE et. al., 2010). Na maioria dos casos acontece em virtude de mutações do Gene *SERPING1*, que codifica a proteína inibidora de C1-esterase (C1-INH), responsável pela inibição de várias proteases desses sistemas. (GIAVINA-BIANCHI et al., 2018).

As alterações de C1INH podem ser quantitativas, com níveis séricos abaixo de 50% do normal, correspondendo a 80-85% dos casos; ou qualitativa com níveis séricos normais e alteração na função enzimática, encontrados em 15-20% dos pacientes. (CICARDI et al., 2014) Também pode ocorrer AEH com C1-INH normal, decorrente de mutações no gene do Fator XII (*FXII*) 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 angiotensina (*ANGPT1*) (BAFUNNO et al., 2018), como causadoras de AEH.

A molécula do C1-INH faz parte do grupo das serpinas e é o principal inibidor do sistema complemento (C1r, C1s, MASP1 e MASP2), do sistema de contato (calicreína e fator XIIa) e da via intrínseca da coagulação (plasmina e plasminogênio tecidual). (DAVIS et. al., 2008)

O sistema complemento se constitui em uma série de proteínas séricas com atividade proteolítica, que são ativadas conforme as necessidades do organismo. Para isso, possui proteínas reguladoras que reconhecem o “próprio” do “não próprio”, evitando opsonização ou lise desnecessária. (PRESANIS et. al., 2003) O C1-INH, na via clássica do complemento, limita o tempo de clivagem do C1s em C4 e C2, bem como, bloqueia a ativação espontânea do C1 no plasma. Na via das lecitinas, bloqueia a ação do MASP 1, e MASP 2, responsáveis pela clivagem de C3 e C2, fator XII de coagulação e fibrinogênio. Na via alternativa o C1-INH liga-se ao C3b inibindo sua formação ou dificultando sua ligação com o fator B. (BUSSE; BUCKLAND, 2013; CUGNO et al., 2009)

Já no sistema de contato, o C1INH inibe a calicreína plasmática e os fatores de coagulação XIa XIIa, aumentando a produção de bradicinina, potente peptídeo vasodilatador. (DAVIS et al., 2008; GIAVINA-BIANCHI et al., 2018).

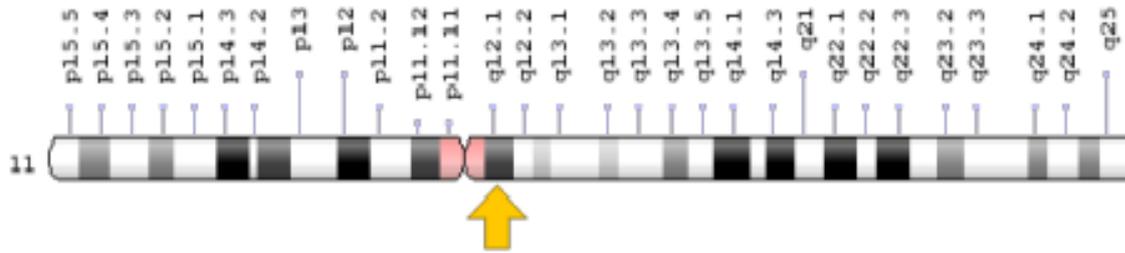
Portanto, uma vez que ocorram alterações na molécula C1INH, haverá a ativação exagerada da cascata do complemento, de contato e sistema de coagulação, provocando a liberação de mediadores inflamatórios como a bradicinina, resultando em edema, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, e constrição de musculaturas lisas gastrointestinais, coronarianas e brônquicas. (BANERJI, 2011; BUSSE; BUCKLAND, 2013)

Por estas razões, a bradicinina foi considerada o principal mediador do angioedema hereditário. (NUSSBERGER et al., 1999)

#### **1.4 Genética**

O Gene *SERPING1*, que codifica o C1-INH, foi descrito por *Carter et al*, em 1991. O C1-INH é uma glicoproteína da família das serpinas codificada por um gene de 17kb, localizado no braço longo do cromossomo 11 (Figura 3), na posição 11q12.1. É constituído de 8 éxons e codifica uma proteína de mais de 500 aminoácidos. (CARTER et al., 1991; GERMENIS; SPELETAS, 2016; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019)

**Figura 3** Cromossomo 11 e a localização do gene *SERPING1*



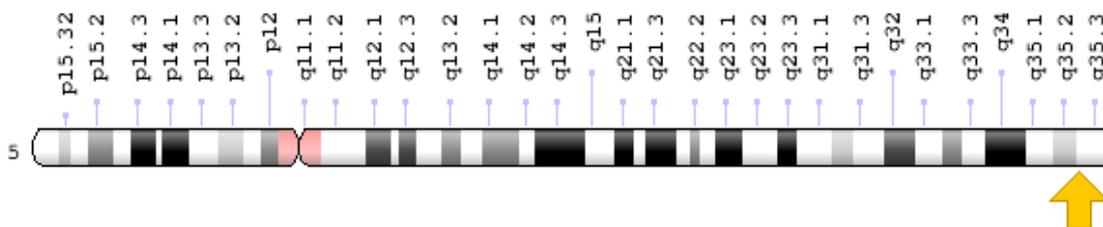
Fonte: Adaptado de US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

As mutações no gene *SERPING1* descritas se encontram disponíveis no banco de dados específico para o AEH - <http://hae.enzim.hu> - (CUGNO et al., 2009; KALMAR et. al., 2005)

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-site* (9,4%), *nonsense* (7,1%), *inserções ou deleções* (6,8%), *mudanças no promotor* (1,1%). Mutações *de novo*, em pacientes que não tem história familiar da doença, ocorrem em 25% dos casos. (GERMENIS; SPELETAS, 2016).

Também, Bork e Dewald (2006) descreveram uma mutação no gene do fator de coagulação XII (Figura 4), localizado no cromossomo 5 (Fator Haegeman) e relacionado ao angioedema com níveis de C1-INH normais. (*AEH-FXII*) (US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019)

**Figura 4** Cromossomo 5 e a localização do Fator XII



Fonte: Adaptado de US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

Recentemente, outros dois genes foram identificados como causadores de AEH: Recke et al (2019) encontraram a mutação (p.Lys330Glu) no exon 9 do gene do plasminogênio (*AEH-PLG*) em uma família do norte da Alemanha, e Baffuno et al, (2017), descreveu a variante *missense* (p.A119S) no gene da angiopoetina 1

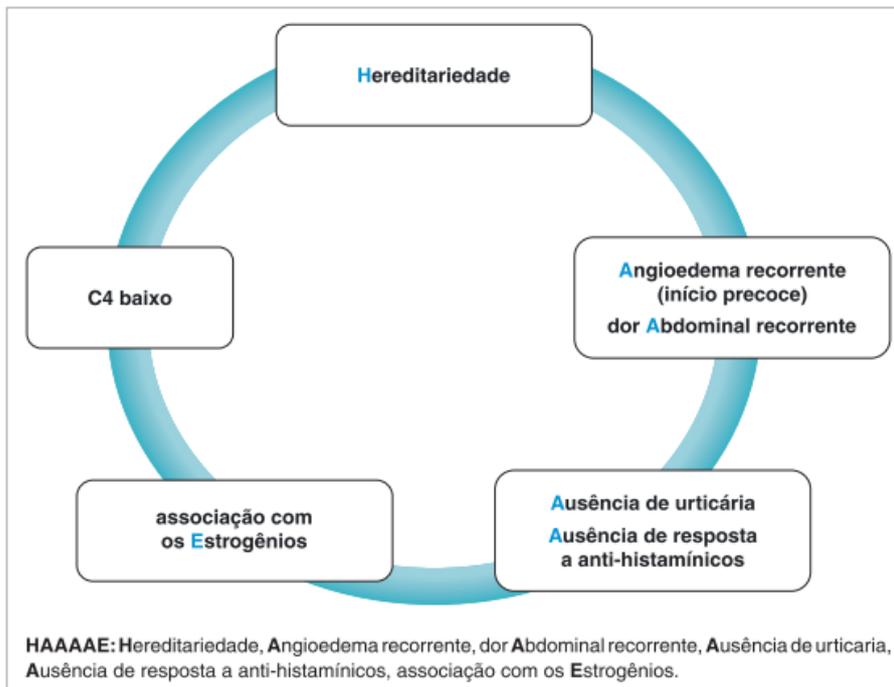
(*ANGPT1*) como um novo e independente mecanismo causador de vasodilatação e angioedema.

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

### **1.5 Diagnóstico**

O diagnóstico de AEH deve ser suspeitado em qualquer paciente que apresente angioedema recorrente ou dor abdominal, na ausência de urticária associada. Normalmente esse diagnóstico é tardio, e acontece aproximadamente 10 anos após os primeiros sintomas. (ZURAM, 2008). Na presença de sintomas e/ou história familiar de AEH, recomenda-se iniciar a investigação dosando o nível de C4, que estará reduzido em ambos os tipos de angioedema, devido ao seu consumo durante a ativação do sistema complemento. Após, 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 Angioedema Hereditário. (GIAVINA-BIANCHI et al., 2018) Alguns sinais de alerta foram descritos por Giavina-Bianchi et al (2017) e ilustrados na Figura 5 abaixo.

**Figura 5** Sinais de Alerta para AEH



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

Em alguns casos, os níveis qualitativos e quantitativos de C1-INH podem ser normais, indicando a suspeita para o diagnóstico de Angioedema Hereditário tipo III, e mutação no gene do fator XII. (ZURAM, 2008)

A avaliação molecular, do gene *SERPING1* codificador do C1-INH, pode ser realizada sempre que houver dúvida diagnóstica, discrepância entre dados laboratoriais e história clínica do paciente, investigações de novas mutações em familiares, em crianças e recém-nascidos com pais portadores, ou 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)

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*)

### 1.5.1 Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais devem ser feitos 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. A resposta ao uso de anti-histamínico, corticoides e ou adrenalina, normalmente induz à a remissão dos sintomas, confirmando o diagnóstico. (BUSSE; BUCKLAND, 2013) Já para os angioedemas sem a presença de urticária, deve ser descartado o uso de inibidores da enzima de conversão (IECA), pois é a principal enzima responsável pela degradação da bradicinina e outros peptídeos. Com sua inibição, há um aumento nas concentrações dessas substâncias provocando o angioedema. (AGOTONI et. al.; 2004; FERRARO et. al., 2014)

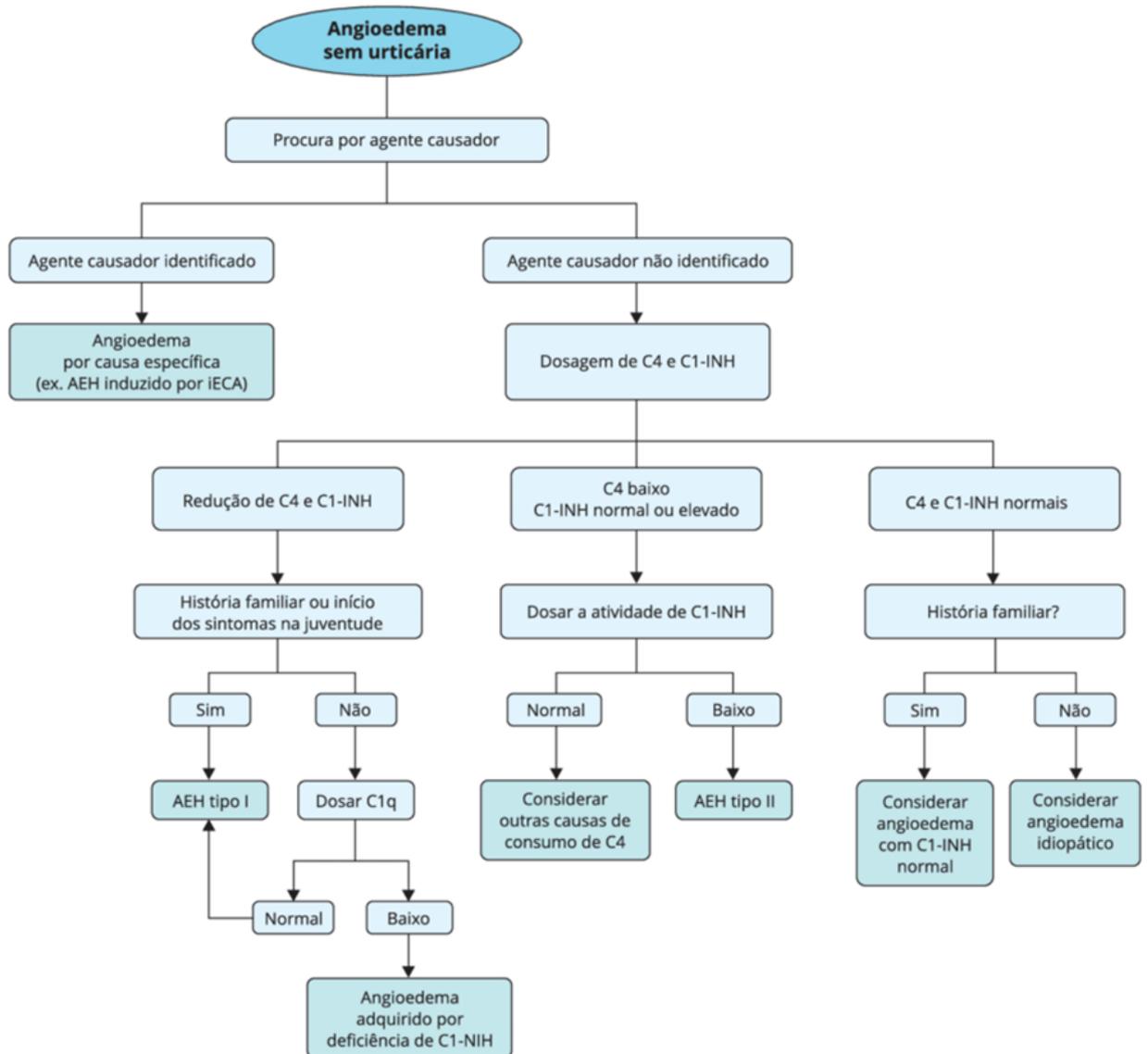
Outra forma de Angioedema é o Angioedema Adquirido (AEA) que consiste no Angioedema com deficiência de C1-INH (AEA), que apresenta sintomas idênticos ao AEH, porém não há história familiar, e o início dos sintomas é tardio (após 40 anos). O AEA está associado a doenças linfoproliferativas e auto-imunes. Nesses casos, recomenda-se a dosagem de C1-q, que está reduzida em 75% dos casos, devido à paraproteínas que fazem a ativação e consumo dos componentes do 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 o diagnóstico de angioedema sem a presença de urticária foi proposto por Busse e Buckland (2013), e está descrito na Figura 6 abaixo.

**Figura 6** Fluxograma para o Diagnóstico de AEH



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

Orientação e educação sobre as ações iniciais diante de uma crise de AEH devem ser fornecidas por escrito em um plano de ação, visando o melhor manejo do paciente, pois o tratamento com anti-histamínicos, glicocorticoides e epinefrina tem pouco efeito na remissão dos sintomas do angioedema por deficiência de C1-INH. (AGOSTONI et al., 2004) Deve-se evitar o uso de medicamentos como inibidores da enzima de conversão (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, ajuda a minimizar a ocorrência das crises. (BOWEN et al., 2010; FERRARO et al., 2014) Infecções também são importantes no desencadeamento das crises, por isso deve ser feito o tratamento precoce e a imunoprofilaxia com vacinas. (FARKAS et al., 2017)

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

## **1.6 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 uma crise grave por mês e se os tratamentos 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 de vias aéreas. (BOWEN et al., 2010)

Andrógenos atenuados (Danazol, Oxandrolona, Estanozolol), Antifibrinolíticos (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.

### **1.6.1 Andrógenos atenuados: (Danazol, Oxandrolona, Estanozolol)**

Mais eficazes que os agentes fibrinolíticos no controle das crises, aumentam os níveis de C1INH e C4, e constituem o medicamento de escolha, a menos que haja alguma contraindicação ao 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 US (ultrassom) 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 dose máxima de 200mg/dia, em virtude dos 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 usados em associação. (GIAVINA-BIANCHI et. al., 2017)

### **1.6.2 Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocaproico)**

Constituem a droga de escolha para a profilaxia a longo prazo em gestantes e crianças. (FARKAS et al., 2017) Agem como antagonistas do sistema de fibrinólise, através do bloqueio da formação de plasmina, inibindo a dissolução de coágulos. Seu mecanismo no controle crises ainda é desconhecido, e o início dos seus efeitos terapêuticos pode demorar até 48hs. (GIAVINA-BIANCHI et. al, 2017) A principal preocupação com o uso de agentes fibrinolíticos é pelo risco de trombose, 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 urina, CPK, função hepática e renal, 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)

### **1.6.3 Concentrado de Inibidor de C1 esterase (pdC1-INH)**

Atualmente, o C1-INH derivado do plasma é a profilaxia preferida a longo prazo para a prevenção de ataques de AEH. Pode ser usado EV ou Sc, em doses de 40 a 60U/kg, 02 vezes na semana. (MAURER et al., 2018)

No Quadro 1 abaixo, são descritos em resumo os principais medicamentos utilizados na profilaxia a longo prazo, bem como seus nomes comerciais, doses e principais efeitos colaterais.

**Quadro 1** Medicamentos disponíveis para a profilaxia a longo prazo

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 (em 2-4 vezes/dia); Criança: 100-200mg/kg (em 3-4 vezes/dia); Pílulas=0,5g	Oral	Dores musculares e fraqueza, CPK elevado, náuseas, diarreia, vertigem, hipotensão grave, trombose Ácido tranexâmico: Categoria B na gravidez
Ácido tranexâmico	Genérico, Hemoblock® Transamin®	EMS, Nikkho	Ação antifibrinolítica	20-50 mg/kg/dia (em 2-3 vezes/dia) até 4-6g/dia; Pílulas=250mg	Oral	
Danazol	Ladogal®	Sanofi-Aventis	Andrógeno atenuado; aumenta os níveis 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 os níveis de C1-INH	Até 2,5mg, a cada 8-12 horas, até 20mg/dia; Criança: 0,25mg/kg/dia	Oral	
Concentrado de pdC1-INH <sup>3</sup>	Cinryze® <sup>1</sup>	Shire	Substituição de C1-INH	1000U, a cada 3-4 dias	Intravenoso	Eventos trombóticos foram observados em alguns pacientes
Concentrado de pdC1-INH <sup>3</sup>	Berinert® <sup>2</sup>	CSL Behring	Substituição de C1-INH	20U/kg, a cada 3-4 dias	Intravenoso	
O medicamento Estanozolol não foi incluído, pois não está disponível no Brasil						
<sup>1</sup> O medicamento Cinryze precisa ser importado						
<sup>2</sup> O medicamento Berinert foi aprovado apenas para o tratamento de crises agudas nos EUA e no Brasil						
<sup>3</sup> Concentrado de C1-INH derivado do plasma						

Fonte: Adaptado de Giavina-Bianchini et al, 2017

## 1.7 Profilaxia a Curto Prazo

Esta modalidade é indicada em casos onde 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 é com concentrado de C1 esterase (pdC1-INH), podendo ser usado 1000U por dose ou 20U/kg, 01 a 04 horas antes do procedimento. É seguro para todas as faixas etárias. (MAURER et al., 2018) Em alternativa, pode-se usar o plasma fresco congelado 10ml/kg (02 a 04 unidades para um adulto), 01 a 06 horas antes do procedimento, porém oferece maiores efeitos adversos. Andrógenos também podem ser utilizados 05 a 07 dias antes e 03 a 05 dias após o procedimento na dose de 10mg/kg/dia até 200mg 3x/dia de danazol. (FARKAS et al., 1999) 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.

### **1.8 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 as vias aéreas e laringe, deve ser imediatamente tratada para evitar morbi-mortalidade. Existem 3 medicações disponíveis para o tratamento de urgência: concentrado do de inibidor de C1- esterase (pdC1-INH), Icatibanto e Ecallantide . (MAURER et al., 2018)

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

Segundo Agostini e Cicardi, 1992, o pdC1-INH na dose entre 500-100UI EV, 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 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.

Recentemente o estudo COMPACT demonstrou uma aplicação subcutânea PdC1-INH (CSL830), 02 vezes na semana nas doses entre 40 a 60U/kg, sendo

segura para o uso profilático, podendo reduzir em até 50% a ocorrência das crises. (LONGHURST et. al., 2017)

O Icatibanto (Firazir®) é um antagonista de BR-2, 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 a partir dos 02 anos.(VALLE et. al., 2010) (PATTANAİK et. al., 2017). Segundo Longhurst, H.J. et al, (2016) o icatibanto também é utilizado no tratamento de Angioedema Adquirido, com boa resposta.

O Ecallantide (Kalbitor®), inibidor da calicreína, acarreta diminuição da bradicinina e seus efeitos. Ainda não licenciado para o Brasil, a sua utilização é subcutânea, e recomendado a partir dos 12 anos. Porém não foi liberado para o uso domiciliar, pois há alguns relatos de anafilaxia após a administração em 03 a 04% dos pacientes.(MAURER et al., 2018) (GIAVINA-BIANCHI et. al., 2017)

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 acarreta. (BOWEN et al, 2010; FARKAS, et. al., 2007)

## **1.9 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 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)

Em estudo prévio, foi observada uma baixa qualidade de vida nos pacientes com AEH, acompanhados no ambulatório de alergia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC) (LUZ, 2017). Grande parte dos pacientes pertencia a uma família majoritariamente residente em Herval d'Oeste uma cidade localizada no oeste de SC, com 21.239 mil habitantes, segundos dados do IBGE. (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2019)

Tendo a doença uma prevalência de 01 a cada 10.000 a 50.000 indivíduos, nessa cidade esse dado parece ser mais elevado, se correlacionarmos a baixa densidade demográfica local com o número de pessoas da família acometida. Vinte e oito indivíduos da família foram diagnosticados com a doença até o momento, sendo a maior família do estado com AEH.

Poucos dados se têm disponível a respeito da doença nessa família, que é numerosa e com baixas condições sócio-econômicas. A identificação das características clínicas e genéticas dos indivíduos portadores tem relevância para planejamento de medidas de controle da doença, aconselhamento genético, rastreio dos familiares em risco e melhorar o conhecimento sobre AEH na família, na localidade e na comunidade científica.

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 SC?

#### **1.10 Objetivo Geral:**

Avaliar as características clínicas e genéticas de pacientes com AEH de uma grande família do Oeste Catarinense

##### **1.10.1 Objetivos Específicos:**

Identificar características clínicas e do diagnóstico de AEH em indivíduos da família de Herval d'Oeste.

Descrever as alterações genéticas responsáveis pela doença na família.

Elaborar o heredograma completo da família.



## 2 MÉTODOS

### 2.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional transversal, com pacientes de uma família residente majoritariamente em Herval D'Oeste, cidade localizada no Oeste de Santa Catarina (SC), Brasil, pertencente a microrregião de Joaçaba, distante 414km da capital do estado, Florianópolis. (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2019)

### 2.2 População, amostra, local e período:

Pacientes de qualquer idade e 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, no período de janeiro de 2014 a julho de 2019. Foram incluídos no estudo, membros da família que apresentavam diagnóstico de *AEH*, definido pelos critérios do *consenso brasileiro de AEH*, que são: presença de 01 sintoma clínico (angioedema, dor abdominal ou edema de laringe) associado a 01 dado laboratorial (duas amostras de sangue demonstrando deficiência quantitativa ou qualitativa de C1-INH) e ou mutação no Gene *SERPING1*. (GIAVINA-BIANCHI et al., 2018)

### 2.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir de entrevistas e análise dos prontuários de atendimento dos pacientes da família de Herval d'Oeste no período de agosto de 2018 a julho de 2019 e em visitas à Secretaria de Saúde de Herval d'Oeste, para promoção de encontro com pacientes dessa família.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo, e os adeptos maiores de 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). 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)

Durante as consultas foi aplicado um protocolo de atendimento específico para AEH, seguindo o modelo da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) e da

Faculdade de Ribeirão Preto (FMRP-USP) (apêndice). 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. Ainda foram buscados os resultados de exames laboratoriais realizados que confirmassem a doença (dosagem de complemento C4, enzimas e/ou sequenciamento genético), e elaborado o heredograma da família.

O sequenciamento genético foi feito a partir de coletas de sangue dos pacientes em tubos EDTA e enviado ao Centro de Pesquisa e Diagnóstico Molecular de Doenças Genéticas da UNIFESP, onde o DNA foi extraído e sequenciado. Resumidamente, o DNA foi extraído com o IllustraPrep Mini Spin Kit (GE Healthcare UK Ltd, Buckinghamshire, Reino Unido) e os 08 éxons do gene *SERPING1* (NG\_009625.1) foram amplificados por PCR a partir do DNA do probando. Os produtos de PCR foram purificados usando o QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen, Hilden, Alemanha) e sequenciados com o reagente BigDye Terminator v3.1 em um sequenciador ABI Prism 3500xl Genetic Analyzer e (Life Technologies, Foster City, Califórnia, EUA). Os cromatogramas foram analisados na versão Geneious 11.1.5 (<http://www.geneious.com>). Como uma variação provavelmente patogênica foi identificada no probando, outros parentes foram rastreados para a mesma variação por PCR e sequenciamento do éxon 07 de *SERPING1*.

## **2.4 Análise de dados:**

Todas as informações foram compiladas em base informatizada, utilizando-se o programa Microsoft Excel e analisadas no programa IBM SPSS Statistics® 2.0. A homogeneidade e normalidade das variáveis foram calculadas pelos testes de Levene e Kolmogorov Smirnov, respectivamente. Testes t de Student e kruskal-Wallis foram utilizados para comparação de variáveis paramétricas, testes Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para variáveis não-paramétricas. Para variáveis qualitativas foram usados testes Exato de Fisher ou Qui-quadrado. A correlação entre variáveis foi calculada pelos testes de Pearson ou Spearman, sendo considerado significativo valor de p menores que 0,05.

## 2.5 Aspectos éticos

Esse estudo fez parte de um estudo multicêntrico intitulado “Angioedema sem Urticária; avaliação clínico-laboratorial e molecular”, cujo centro coordenador é a Universidade do ABC. O estudo foi aprovado em ambos os Comitês de ética e Pesquisa de Seres Humanos (CEPSH), o do centro coordenador (Universidade do ABC) e do colaborador (UFSC) com CAAE: 51896015.0.2009.0121. (em anexo).

Em consonância ao estabelecido na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares e com o Código de Ética de 1988 (Artigo 122 a 130) a coleta de dados foi iniciada após aprovação do projeto pelo CEP. O TCLE e TALE foram assinados em duas vias, sendo uma para o sujeito do estudo ou seu responsável (no caso de esse ser um menor) e a outra para o pesquisador. A identidade dos participantes foi preservada. Os pesquisadores envolvidos no estudo declaram não haver conflitos de interesses. Os questionários e a planilha com os dados serão armazenadas por, pelo menos, 20 anos em local de acesso restrito aos pesquisadores.



### 3 RESULTADOS

Um total de 28 pacientes com AEH originários de Herval D'Oeste-SC, no Brasil, foram avaliados e, com base nas relações familiares, foram elaborados dois pedigrees distintos Figura 7 e 8, denominados "Pedigree A" e "Pedigree B". O caso índice do AEH (III.11) pertencia ao "Pedigree A", composto por 114 indivíduos, distribuídos em 4 gerações, 26 com história compatível e / ou diagnóstico confirmado de AEH.

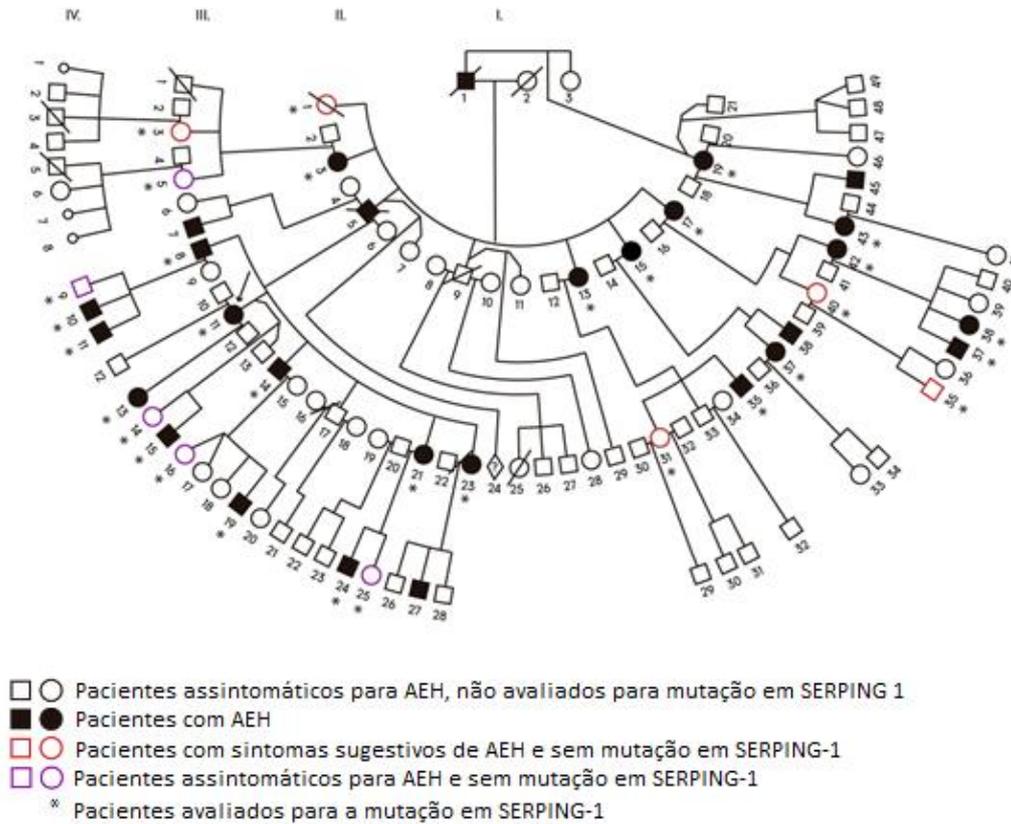
A triagem mutacional de *SERPING1* pelo sequenciamento Sanger no probando ("Pedigree A III.11) revelou uma variante em heterozigose no exon7 c.1104delA (p.Asp369ThrfsTer27), conforme descrito anteriormente (VERONEZ et al., 2019). Esta variante muda o quadro de leitura translacional da proteína C1-INH da asparagina 369, levando a um códon de parada prematuro após 27 aminoácidos. Este códon de parada prematura elimina a tradução do domínio serpina de C1-INH e provavelmente induz um mecanismo « non-sense » de decaimento de RNA mediado, (KERVESTIN; JACOBSON, 2012) compatível com os baixos níveis plasmáticos de C1-INH medidos nos pacientes afetados.

Durante a investigação, 02 pacientes do "pedigree B", com o mesmo sobrenome, também originários de Herval D'Oeste, com sintomas de angioedema e doses reduzidas de C1-INH-HAE, iniciaram o acompanhamento ambulatorial.

O rastreio da mutação c.1104delA *SERPING1* revelou que os afetados nesses dois indivíduos do «Pedigree B» apresentam a mesma mutação identificada no «Pedigree A». Postulamos então que esses pacientes deveriam ter um ancestral comum e os consideramos uma família única, embora não pudéssemos encontrar um parente comum.

Um total de 33 membros da família (23 com AEH e 10 não afetados) foram rastreados para essa mutação, como mostrado na Figura 7 e Figura 8 (Pedigree A e B). A mutação foi identificada em todos os membros afetados e em nenhum dos membros da família não afetados.

**Figura 7** Heredograma Pedigree A

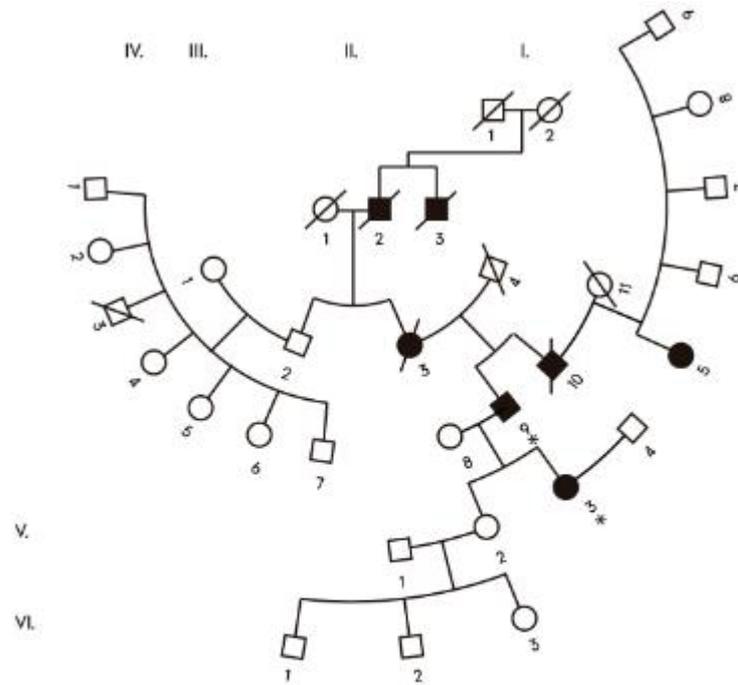


Fonte: do autor, 2019

Vinte e oito indivíduos com AEH foram avaliados neste estudo. Outros seis casos com diagnóstico prévio de AEH não foram incluídos, pois faleceram antes do estudo. (Família A: I.1 e II. 5 e Família B: II.2, II.3, III.3, IV.10). Um afetado não foi localizado e portanto, não respondeu aos questionários (Família B: V.5).

A idade dos 28 pacientes com AEH variou de 4 a 68 anos (mediana 23,5 anos). Desses, 46,4% eram crianças (n=7) e adolescentes (n=6). Entre os maiores de 18 anos, a metade deles encontram-se aposentada (n=2) ou afastada do trabalho por incapacidade (7 dos 27 sintomáticos) de funções tais como Auxiliar de serviços gerais (n=3), de Produção em Frigorífico (n=3) ou de Auxiliar de Pedreiro (n=1). A renda mensal da maioria das pequenas famílias individuais foi de 1 a 3 salários mínimos (equivalente a 250 a 750 dólares).

**Figura 8** Heredograma Pedigree B



- ○ Pacientes assintomáticos para AEH, não avaliados para mutação em *SERPING-1*
- ● Pacientes com AEH
- \* Pacientes avaliados para mutação em *SERPING-1*

Fonte: do autor, 2019

As demais características investigadas estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1** Características dos pacientes pertencentes a uma família com AEH

CARACTERÍSTICA	FREQUÊNCIA / P-VALUES
Femininos N/total (%)	14/28 (50%)
Masculinos N/total (%)	14/28 (50%)
Idade (anos) - média ± DP	25,9 (± 17,1)
Crianças com <12 anos	7 (± 2,4)
Adolescentes com 13 a 20anos	16,5 (± 2,5)
Adultos com 21 a 68anos	36 (± 13,6)
Idade de início dos sintomas (anos) - média ± DP	6 (± 6,1)
Masculino	5 (± 5,4)
Feminino	10,4 (± 5,8)     p < 0,05
Total de crises/ano em média (±DP)	24 (± 14,3)
Masculino	12 (± 11,8)
Feminino	24 ±16,6     p > 0,05
Pródromos N/total (%)	
Prurido	9 (42,8%)
Parestesia	5 ( 23,8% )
Eritema marginatum	2 (9,5%)
Astenia e sonolência	6 (28,5%)
Ansiedade/ angústia	4 (19,0%)
Cefaleia	3 ( 14,2%)
Dor local	3 (14,2%)
Profilaxia a longo prazo - total (%)	
Nenhuma	8 (28,5%)
Ácido Tranexâmico	15 (53,5%)
Danazol	1 (3,5%)
Oxandrolona	2 (7,14%)
Terapia combinada (oxandrolona e ácido tranexamico)	2 (7,14%)
Tratamento de crise Total ( %)	
Hidratação	16 (59,2%)
Analgésicos	19 (70,3%)
Corticoesteróides	15 (55,5%)
Anti-histamínicos	13 (48,1%)
Plasma Fresco	11 (40,7%)

Danazol	5(18,5%)	
Adrenalina	5 (18,5%)	
Ácido Tranexâmico	11 (40,7%)	
Concentrado de Inibidor de C1	2(7,14%)	
Inibidor do receptor de bradicinina (Icatibanto)	11(40,7%)	
Visitas à emergência – total ao longo da vida – em média (±DP)		
Masculino	0,86 (±1,0)	
Feminino	0,99 (±1,46)	p > 0,05
Hospitalização: N/total (%)		
	15/28 (53,5%)	
Masculino	6/14 (42,8%)	
Feminino	9/14 (64,2%)	p > 0,05

---

Fonte: do autor, 2019

O sexo feminino apresentou média de idade significativamente mais alta que o sexo masculino ( $p=0,04$ ), e início dos sintomas mais tardios em relação aos homens ( $p=0,02$ ). Apenas 01 paciente declarou-se assintomático. Pródromos foram relatados por 21 dos 27 pacientes sintomáticos, e surgiram mais frequentemente antes de 2 horas da crise (48%). As crises tinham duração média de 03 a 05 dias (66% dos casos), e em 15 dos 27 pacientes (55%) as crises foram consideradas moderadas, ou seja, afetavam as atividades diárias, mas não requeriam visita a Serviço de emergência ou hospital; mas em 7 (25,9%) pacientes as crises foram graves (com necessidade de tratamento emergencial ou hospitalização) e desses, 04 (14,8%) precisaram ser entubados e internados em UTI.

A média de idade do diagnóstico foi de 16,7 ( $\pm 14$ ) anos. Os exames laboratoriais demonstraram níveis reduzidos de C1INH (média:  $8,27 \pm 7,23$  mg/dL) e de C4 (média:  $6,8 \pm 2,9$  mg/dL), configurando o AEH com deficiência de C1INH.

A Figura 9 apresenta a relação entre a idade atual dos pacientes e idade de diagnóstico de AEH e a idade de início de sintomas com a idade de diagnóstico de AEH, respectivamente.

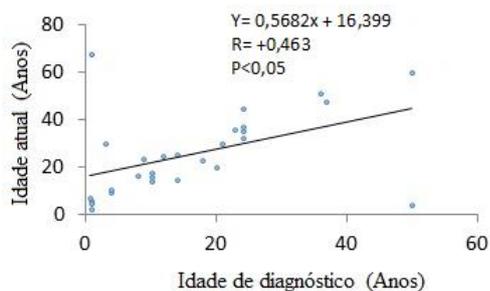
**Figura 9** Figuras 2A e 2B

Figura 2A: Relação entre idade atual dos pacientes e idade do diagnóstico de AEH.

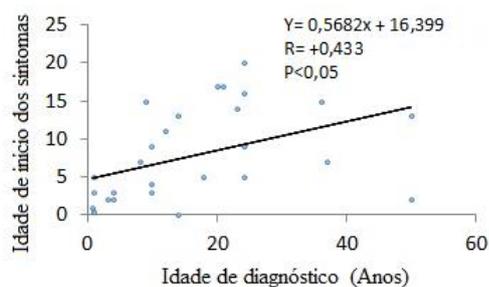
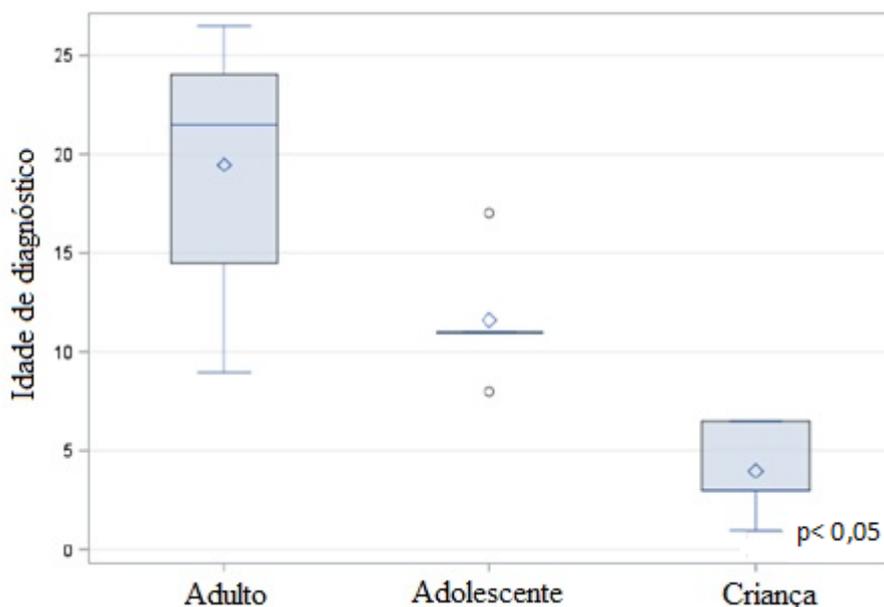


Figura 2B: Relação entre a idade de início dos sintomas e idade de diagnóstico de AEH.

Fonte: do autor, 2019

Verificou-se que aqueles com mais idade tiveram o diagnóstico significativamente mais tardiamente do que os mais jovens, que tiveram seus diagnósticos mais precocemente. A Figura 10 ilustra a comparação das idades do diagnóstico, de acordo com as diferentes faixas etárias.

**Figura 10** Comparação entre os grupos etários de acordo com a idade no diagnóstico de AEH.

Fonte : do autor, 2019

A frequência dos fatores desencadeantes das crises está descrita na Tabela 2. Quatro dos 27 pacientes sintomáticos relatam apresentar unicamente crises espontâneas, os demais tiveram algum fator desencadeante. Os pacientes referiam como “outros fatores” a ingestão de alguns alimentos, tais como: apimentados (63%), feijão (27,2%) e álcool (18,1%).

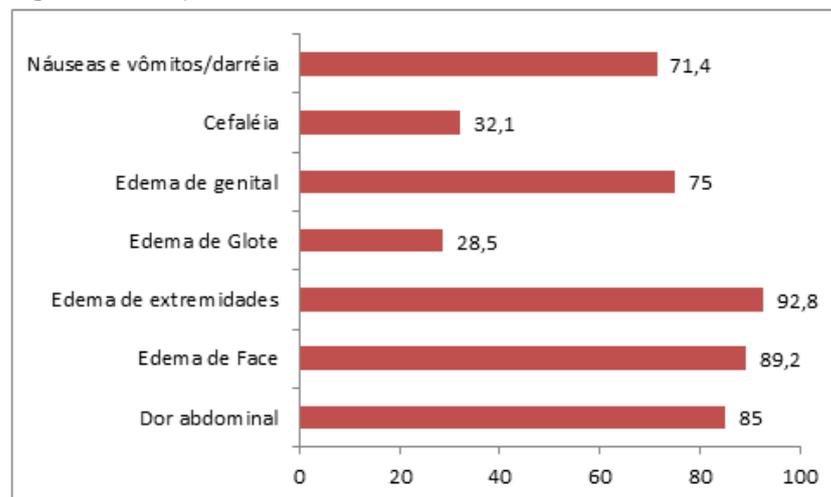
**Tabela 2** Fatores Desencadeantes

Fator desencadeante	Número de pacientes	Masculino	Feminino
	N(%)	N (%)	N (%)
Total	23	12	11
Trauma	21 (91,3%)	10 (83,3%)	11(100%)
Estresse emocional	20 (86,9%)	10 (83,3,%)	10(90,9%)
Infecção	13 (56,5%)	6 (50%)	8(72,7%)
Tratamento dentário	9 (39,1%)	2 (16,6%)	7(63,6%)
Relação sexual	3 (13,0%)	2 (16,6%)	1(9,0%)
Exercício físico /trabalho braçal	13 (56,5%)	4(33,3%)	9(81,8%)
Alimentos	11 (47,8%)	4 (33,3%)	7 (63,6%)

Porcentagens relacionadas ao total de homens ou mulheres que relataram fatores desencadeantes

Fonte: do autor, 2019

Os locais acometidos pelo angioedema e o sintomas relatados ao longo da vida estão ilustrados na Figura 11.

**Figura 11** Frequência dos sintomas de AEH

Fonte: do autor, 2019



## 4 DISCUSSÃO

Esse estudo caracterizou clínica e geneticamente uma das maiores famílias com AEH do Brasil, residente em uma pequena cidade do sul do Brasil (Herval D'Oeste - SC). O caso índice, (III.11) é uma mulher de 36 anos pertencente à terceira geração da família A, que teve o início dos seus sintomas aos 14 anos e cujo o diagnóstico só foi realizado aos 26 anos. Histórico familiar para angioedema foi relatado por ela, inclusive com óbito de seu pai (II.5) por edema de glote. Os níveis de C1-INH e C4 em duas dosagens encontravam-se reduzidos, e o diagnóstico de AEH por deficiência de C1 esterase, foi estabelecido. Conforme revisões da literatura nos casos de AEH por deficiência de C1, o gene mais envolvido é o *SERPING1* (GERMENIS; SPELETAS, 2016; METE GÖKMEN et al., 2019). Por isso foi realizado exame genético para a pesquisa de mutação.

Foram realizados testes genéticos em 33 indivíduos da família A, em 23 deles a mutação foi encontrada, e em 10 indivíduos, não foi detectada. Por terem dores abdominais recorrentes, 05 desses sujeitos da família acreditavam ter AEH, como outros familiares, apesar de dosagens de C1-INH e C4 sucessivamente normais, mesmo durante as crises. Nestes casos, o teste genético foi essencial para excluir o diagnóstico da doença. O sistema de crenças desenvolve-se a partir de experiências e tradições partilhadas entre os membros, que sustentam modelos explicativos sobre determinado evento ou condição. (MENDES, 2012; REISS, 1981). As histórias de sofrimento e incertezas na família de quem tem AEH talvez perpassem as gerações. Por ser grave, gerar sintomas incapacitantes e debilitantes e pelo histórico de óbito em antecedentes próximos, a doença era temida e gerava ansiedade em todos familiares. Com a avaliação genética, ao menos nos 05 membros foi possível reduzir danos decorrentes da estigmatização da doença.

Essa é uma grande família, em que a maioria possui baixa renda, que depende do sistema único de saúde, que é gratuito no Brasil. É possível que o grande número de doentes decorra da negligência sobre a transmissibilidade genética e da falta de planejamento familiar, impulsionada pela carência social de políticas de controle de natalidade efetivas na rede de Atenção Básica do Município a que pertencem. A presença de 46% crianças e adolescentes suscita a necessidade de adequado aconselhamento genético. Além disso, educação em

saúde possibilitaria um melhor entendimento da situação vivenciada e a participação ativa nas decisões de suas vidas. (PINA-NETO, 2008)

Nesse estudo a idade de início dos sintomas de AEH na maioria dos casos ocorreu na infância e na adolescência, sendo que a média do início dos sintomas foi de 7,8 anos e a média idade de diagnóstico foi de 17 anos, ou seja, houve um atraso de quase 10 anos no diagnóstico, concordando com outros autores (FRANGNAN et. al., 2018; JUNG et. al., 2018; STEINER et. al., 2016) que também mostram grande atraso no diagnóstico. Entretanto, percebeu-se que os pacientes mais velhos tiveram diagnóstico mais tardio do que os mais jovens ( $p < 0,0001$ ). Corroborando esse achado, verificou-se correlação direta entre a idade atual ou de início de sintomas e o tempo de diagnóstico (Figura 9). Isso se deve possivelmente à busca da definição diagnóstica a partir dos primeiros sintomas ou ainda antes mesmo de seu aparecimento nas famílias com a doença. Também pode ser pelo rastreamento precoce nas famílias que têm diagnóstico de AEH, o qual tem sido feito em centros de referência, como o HU-UFSC.

Os sintomas mais referidos pelos pacientes nesse estudo foram o edema de extremidades, seguido do edema de face e dor abdominal, semelhante ao já descrito em estudos prévios sobre AEH. (AGOSTINI, 1992; BORK et. al. 2006; JUNG et.al., 2018). Fatores desencadeantes para as crises, tais como traumatismo, estresse emocional e atividades braçais, também concordam com a literatura e (BORK et. al., 2006; FRANGNAN et. al., 2018; STEINER et. al., 2016), foram os mais frequentemente citados por esses pacientes. Esses sintomas contribuem para prejuízos nas atividades diárias e absenteísmos na escola e trabalho. Segundo Caballero (2014) (CABALLERO et al., 2014) estima-se 20 dias de ausência no trabalho ou escola por ano, devido a ataques de AEH. Nessa família 07 dos 18 membros afetados em idade laboral encontram-se afastados do trabalho por tempo indeterminado. O tipo de atividades exercidas, por serem trabalhos braçais, certamente influenciou o afastamento do trabalho por ser desencadeante de crises.

Quanto ao tratamento, a maioria dos pacientes (53,3%) utilizou ácido Trenexâmico como profilaxia de longo prazo. Sabe-se que essa não é a terapia mais eficaz na prevenção de crises (CRAIG et. al., 2018; GIAVINA-BIANCHI et al., 2017; FRANGNAN et al., 2018), e isso pode explicar o número elevado de crises/ano referido pelos pacientes (média 24).

Chama a atenção, a frequência de terapias não eficazes e/ou não indicadas para tratamento da crise de AEH feita pelos pacientes, tais como uso de adrenalina e anti-histamínicos. Embora os pacientes possuam um plano de ação para tratar a crise de acordo com a gravidade, referenciando consensos atualizados, alguns profissionais de saúde ignoram o documento e, desconhecendo a terapêutica adequada, tratam a doença como angioedema histaminérgico. Em paralelo, há disponibilidade de tratamentos mais eficazes para crise no Brasil, tais como concentrado de pdC1-INH e Icatibanto, no entanto o acesso é difícil, restringindo sua utilização. (ABDON BARBOSA et al., 2019) A judicialização da saúde, para garantir o tratamento das doenças consideradas raras, é o único caminho na maioria dos casos. Por outro lado, o uso desse direito contribui para onerar os cofres públicos (LIMA et. al, 2018; SARTORI JR et al., 2012), e isso repercute em atraso ou negação da aquisição do medicamento, comprometendo o tratamento desses pacientes.

Uma limitação nesse estudo foi a impossibilidade de fazer exame genético na maioria dos indivíduos assintomáticos. Por não terem sintomas, não buscam atendimento e, para efeito de pesquisa, apenas 06 indivíduos assintomáticos foram voluntários. Não sabemos se, dentre os demais assintomáticos, há quem tenha a mutação encontrada nos afetados. Como da família B apenas 02 membros estão em acompanhamento ambulatorial, esse rastreamento torna-se ainda mais difícil. Oportunamente será feito um teste de ancestralidade para comprovar o parentesco entre as duas famílias para confirmar a relação genética entre elas.



## 5 CONCLUSÃO

Esse estudo reportou características de uma grande família com Angioedema Hereditário por deficiência de C1-INH, residentes em um pequeno município do Sul do Brasil, apresentando uma mutação no gene *SERPING1* recentemente descrita. Embora numerosa, as condições sociais desfavoráveis dessa família muito provavelmente interferiram no planejamento familiar e no controle da doença.



## BIBLIOGRAFIA

ABDON BARBOSA, A.; DE OLIVEIRA MARTINS, R.; MARTINS, R.; GRUMACH, A.S. Assessment on hereditary angioedema burden of illness in Brazil: A patient perspective. **Allergy and asthma proceedings**, v. 40, n. 3, p. 193–197, 2019.

AGOSTINI, A. C. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients., 1992. (Nota técnica).

AGOSTONI, A.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; BINKLEY, K.E.; BLANCH, A.; BORK, K. et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 114, n. 3 SUPPL., p. 51–131, 2004.

BAFUNNO, V.; FIRINU, D.; D'APOLITO, M.; CORDISCO, G.; LOFFREDO, S.; LECCESE, A. et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 3, p. 1009–1017, 2018.

BANERJI, A. Hereditary angioedema: Classification, pathogenesis, and diagnosis. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 32, n. 6, p. 403–407, 2011.

BORK, K. An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 14, n. 04, p. 354–362, 2014.

BORK, K.; MENG, G.; STAUBACH, P.; HARDT, J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. **American Journal of Medicine**, v. 119, n. 3, p. 267–274, 2006.

BOWEN, T.; CICARDI, M.; FARKAS, H.; BORK, K.; LONGHURST, H.J.; ZURAW, B. et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2010.

BUSSE, P. J.; BUCKLAND, M. S. Non-histaminergic angioedema: Focus on bradykinin-mediated angioedema. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 4, p. 385–394, 2013.

CABALLERO, T.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; BYGUM, A.; BEUSTERIEN, K.; HAUTAMAKI, E.; SISIC, Z. et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Results from the Burden of Illness Study in Europe. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 35, n. 1, p. 47–53, 2014.

CARTER, P. E.; DUPONCHEL, C.; TOSI, M.; FOTHERGILL, J.E. Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with an unusually high density of Alu elements. **European Journal of Biochemistry**, v. 197, n. 2, p. 301–308, 1991.

CICARDI, M.; ABERER, W.; BANERJI, A.; BAS, M.; BERNSTEIN, J.A.; BORK, K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, n. 5, p. 602–616, 2014.

CRAIG, T.; BUSSE, P.; GOWER, R. G.; JOHNSTON, D. T.; KASHKIN, J. M.; LI, H.H., et. al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 121, n. 6, p. 673–679, 2018.

CUGNO, M.; ZANICHELLI, A.; FOIENI, F.; CACCIA, S.; CICARDI, M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. **Trends in Molecular Medicine**, v. 15, n. 2, p. 69–78, 2009.

DAVIS, A. E.; MEJIA, P.; LU, F. Biological Activities of C1 INHitor. **Molecular Immunology**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

FARKAS, H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2010.

FARKAS, H.; GYENEY, L.; GIDÓFALVY, E.; FÜST, G.; VARGA, L.. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 57, n. 4, p. 404–408, 1999.

FARKAS, H.; MARTINEZ-SAGUER, I.; BORK, K.; CRAIG, T.; FRANK, M.; GERMENIS, A. E. et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 72, n. 2, p. 300–313, 2017.

FARKAS, H.; VARGA, L.; SZÉPLAKI, B. V.; HARTMAN, G.; BOWEN, T. Management of Hereditary Angioedema in Pediatric Patients. **Pediatrics**, v. 120, n. 3, p. e713–e722, 2007.

FERRARO, M. F. F.; ARRUDA, L. K.; MAIA, L. S. M.; MORENO, A. S. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Allergy Immunology**, v. 2, n. 1, p. 6–20, 2014.

FRAGNAN, N. T. M. L.; TOLENTINO, A. L. N.; BORBA, G. B.; OLIVEIRA, A. C.; SIMÕES, J. A.; PALMA, S. M. U. et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 12, p. 8–10, 2018.

GASPAR, A.; LEIRIA-PINTO, P.; LOUREIRO, V. PAIVA, M. Angioedema hereditário – Caracterização de uma população pediátrica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v.18, n. 02, p. 157-174 . dez. 2015.

GERMENIS, A. E.; SPELETAS, M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 51, n. 2, p. 170–182, 2016.

GIAVINA-BIANCHI, P.; ARRUDA, L. K.; AUN, M. V.; CAMPOS, R. A.; CHONG-NETO, H. J.; CONTATINO-SILVA, R. N. et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 1, p. 23–48, 2017.

GIAVINA-BIANCHI, P.; ARRUDA, L. K.; AUN, M. V.; CAMPOS, R. A.; CHONG-NETO, H. J.; CONSTANTINO-SILVA, R. N. et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. **Clinics**, v. 73, p. 5–9, 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **IBGE cidades:** Herval d'Oeste. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/herval-doeste/panorama>>. Acesso em: 20 out. 2019.

IWAMOTO, K.; MORIOKE, S.; YANASE, Y.; UCHIDA, K.; HIDE, M. Tissue factor expression on the surface of monocytes from a patient with hereditary angioedema. **Journal of Dermatology**, v. 41, n. 10, p. 929–932, 2014.

JUNG, J. W.; SUH, D. I.; PARK, H. J.; KIM, S.; KWON, H. S.; YANG, M. S. et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 176, n. 3–4, p. 272–279, 2018.

KALMAR, L.; HEGEDUS, T.; FARKAS, H.; NAGY, M.; TORDANI, A. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. **Human Mutation**. v. 25, n. 01, jan. 2005. Disponível em: <<http://hae.enzim.hu/>>. Acesso em 20 out 2019

KERVESTIN, S.; JACOBSON, A.. NMD: a multifaceted response to premature translational termination. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 13, n. 11, p. 700–712, 2012.

LIMA, M. A. de F. D. de.; GILBERT, A. C. B.; HOROVITZ, D. D. G. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 23, n. 10, p. 3247–3256, 2018.

LONGHURST, H., CICARDI, M., CRAIG, T., BORK, K.; GRATTAN, C.; BAKER, J.; et. al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. **New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 1131–1140, 2017.

LUZ, M. M. **Qualidade de vida de pacientes com angioedema hereditário atendidos no ambulatório de alergia clínica do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – Florianópolis – Santa Catarina**. 2017. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, 2017.

MAURER, M.; MAGERI, M.; ANSOTEGUI, I.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; BETSCHEL, S.; BORK, K. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 8, p. 1575–1596, 2018.

MENDES, A. Doenças hereditárias, aconselhamento genético e redes familiares e sociais: da ética intergeracional ao papel dos mais velhos. **Kairós Gerontologia**, v. 15, n. 0, p. 199–216, 2012.

METE GÖKMEN, N.; GÜLBAHAR, O.; ONAY, H.; PEKER KOC, Z.; ÖZGÜL, S.; KÖSE, T. et al. Deletions in *SERPING1* Lead to Lower C1 Inhibitor Function: Lower C1 Inhibitor Function Can Predict Disease Severity. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 178, n. 1, p. 50–59, 2019.

NUSSBERGER, J.; CUGNO, M.; CICARDI, M.; AGOSTINI, A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 6, p. 1321–1322, 1999.

OSLER, W. Hereditary angio-neurotic oedema. **The American journal of the medical sciences**, v. 339, n. 2, p. 175–8, 1888.

PATTANAIK, D.; LIEBERMAN, J. A. Pediatric Angioedema. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, p. 60, 2017.

PINA-NETO, J. M. Aconselhamento Genetico. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. 20–26, 2008.

PRESANIS, J. S.; KOJIMA, M.; SIM, R. B. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). **Biochemical Society Transactions**, v. 31, n. 4, p. 748–752, 2003.

RECKE, A.; MASSALME, E. G.; JAPPE, U.; STEINMÜLLER-MAGIN, L.; SCHMIDT, J.; HELLENBROICH, Y. et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. **Clinical and Translational Allergy**, v. 9, n. 1, p. 4–7, 2019.

REISS, D. **The family's construction of reality**. Cambridge: Harvard University Press, 1981. 413p

SARTORI JR, D.; LEIVAS, P. G. C.; SOUZA, M. V.; KRUG, B. C.; BALBINOTTO, G.; SCHWARTZ, I. V. D.. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: A doença de Fabry no Rio Grande do Sul. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2717–2728, 2012.

STEINER, U. C.; WEBER-CHRYSOCHOOU, C.; HELBING, A.; SCHERER, K.; GRENDMEIER, P. S.; WUILLEMIN, W. Hereditary angioedema due to C1 - Inhibitor deficiency in Switzerland: Clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–8, 2016.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **F12 gene**. Bethesda, 2019. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F12#location>>.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **SERPING1**. Bethesda, 2019. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SERPING1>>.

VALLE, S. O. R.; FRANÇA, A. T.; CAMPOS, R. A.; GRUMACH, A. S. Angioedema hereditário. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, 2010.

VERONEZ, C. L.; AABOM, A.; MARTIN, R. P.; FILIPPELLI-SILVA, R.; GONÇALVES, R. F.; NICOLICHT, P. et al. Genetic variation of Kallikrein-Kinin system and related genes in patients with hereditary angioedema. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. FEB, p. 1–6, 2019.

WAHN, V.; ABERER, W.; EBERL, W.; FABHAUER, M.; KÜHNE, T.; KURNIK, K. et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 9, p. 1339–1348, 2012.

ZURAM, B. L. Hereditary Angioedema. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 10, p.1027-1036, set. 2008.



## APÊNDICE A – 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

\_\_\_\_\_  
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, 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, expreso 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 \_\_\_\_.



## APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



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 **Biobanco**, 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:

Sucedores: \_\_\_\_\_, 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 A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Angioedema sem urticária: avaliação clínico-laboratorial e molecular

**Pesquisador:** JANE DA SILVA

**Área Temática:** Genética Humana:

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);

**Versão:** 1

**CAAE:** 51896015.0.2009.0121

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**Patrocinador Principal:** SHIRE FARMACEUTICA BRASIL LTDA.  
INSTITUTO IDEIA FERTIL DE SAUDE REPRODUTIVA - CENTRO DE ESTUDOS  
EM GENETICA E REPRODUCAO HUMANA DO ABC

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.063.721

#### Apresentação do Projeto:

Este projeto de pesquisa, ANGIOEDEMA SEM URTICÁRIA: AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E MOLECULAR, CAAE no. 51896015.0.1001.0082, foi aprovado em 19 de outubro de 2016 (parecer no. 1.781.375). Trata a presente solicitação da inclusão do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) como um Centro Colaborador, a fim de ampliar a população a ser avaliada por este projeto, uma vez que o Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença rara, com prevalência de 1 a cada 50.000 pessoas, representando apenas 2% dos casos de angioedema. O projeto de pesquisa submetido não apresenta modificações.

#### Objetivo da Pesquisa:

Caracterização da população de pacientes com Angioedema Hereditário, do ponto de vista clínico-laboratorial e molecular

#### Objetivo Secundário:

Avaliar pacientes com AEH com déficit de inibidor de C1 esterase quanto a: Características clínico-laboratoriais; Terapêutica; Avaliar pacientes com AEH sem déficit de inibidor de C1 esterase quanto a: Características clínico-laboratoriais; História familiar; Presença ou não de mutação do

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.063.721

Fator XII da coagulação. Avaliar pacientes com AE sem Urticária quanto a: Características clínico-laboratoriais; Presença de polimorfismos ou mutações relacionadas com o aumento da produção de bradicinina

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Avaliados quando da submissão do projeto original.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pode contribuir para o conhecimento generalizável sobre o tema.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados. Está incluída a carta de anuência do Hospital Universitário/UFSC.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1087554.pdf	18/11/2018 12:21:30		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instituicao_HU_UFSC.pdf	18/11/2018 11:54:20	JANE DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pedigree_HU_UFSC_revisadoJANE.pdf	18/11/2018 11:53:58	JANE DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Pedigree_HU_UFSC_revisadoJANE.pdf	18/11/2018 11:52:25	JANE DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	17/08/2018 17:45:27	JANE DA SILVA	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_assinada_220118.pdf	22/01/2018 20:22:18	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento.docx	22/01/2018	Anete Sevciovic	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400  
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
 Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.063.721

Outros	Carta_encaminhamento.docx	20:21:53	Grumach	Aceito
Outros	Curriculo_Nyla.pdf	22/01/2018 20:21:18	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Outros	Curriculo_Jane.pdf	22/01/2018 20:19:35	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pedigree_150816_revised.pdf	15/08/2016 13:26:50	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pedigree_150816_revised.docx	15/08/2016 13:26:36	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pedigree_150816.docx	15/08/2016 13:26:21	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Pedigree_150816_revised.pdf	15/08/2016 13:26:04	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Pedigree_150816_revised.docx	15/08/2016 13:25:50	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Pedigree_150816.docx	15/08/2016 13:25:35	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento_150816.pdf	15/08/2016 13:25:19	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento_150816.docx	15/08/2016 13:24:59	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Carta_Biorrepositorio_180616_assin.docx	21/06/2016 21:12:26	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termo_repositorio.pdf	20/06/2016 21:48:12	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	termo_repositorio_marcado.pdf	20/06/2016 21:47:34	Anete Sevciovic Grumach	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400  
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.063.721

Biobanco	termo_repositorio_marcado.pdf	20/06/2016 21:47:34	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	carta_repositorio.pdf	20/06/2016 21:47:04	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AE_sem_Urticaria_180616.docx	19/06/2016 11:37:33	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Declaração do Patrocinador	Contrato_Shire.pdf	09/03/2016 21:53:13	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Outros	prontuarios_ambulatorio.pdf	11/11/2015 21:47:40	Anete Sevciovic Grumach	Aceito
Outros	aprovacao_CEP_IBEN.pdf	25/10/2015 20:13:42	Anete Sevciovic Grumach	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 06 de Dezembro de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maria Luiza Bazzo**  
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400  
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

## ANEXO B – FICHA DE AVALIAÇÃO



## 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	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				
Úvula				
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

<b>LEVE</b>	Desconforto, sem prejuízo das atividades diárias
<b>MODERADA</b>	Desconforto que afeta as atividades diárias, mas não requer visita a Serviço de Emergência ou Hospital
<b>GRAVE</b>	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)

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    gravide    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  Atendimento médico em emergência (pronto socorro), quantas vezes \_\_\_\_\_

- casa   
 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 aminocapróico  $\epsilon$ -  Inibidor de C1 (Berinert®, Cynrize®)  
 Anti-histamínico  Danazol  \_\_\_\_\_  
 Corticosteroide   \_\_\_\_\_

## TRATAMENTO PROFILÁTICO

Medicamento	Dose total diária	Frequência de administração
Ácido tranexâmico		
Danazol		
Ácido $\epsilon$ -aminocapróico		
Oxandrolona		
Inibidor de C1 (Cynrize®)		
Progestágeno- _____		
Outros		

## ANTECEDENTES PESSOAIS

Gestação

Sim  Não Intercorrências: \_\_\_\_\_

## Comorbidades

Autoimunidade (especificar) \_\_\_\_\_

Câncer  Diabetes  Hipertensão arterial sistêmica  Doença da  Cardiopatia tireoide

Asma  Rinite alérgica  Alergia a fármacos  Outras: \_\_\_\_\_

## Medicamentos em uso

Medicamento	Especificar	Dose
Inibidor da enzima conversora da angiotensina iECA		
Anti-inflamatório não esteroideal 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? \_\_\_\_\_

## 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

---



---

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