



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Larissa Pincerato Mastelaro

**AVALIAÇÃO SOBRE O CONHECIMENTO
EM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO
ENTRE PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO -SP

2024

LARISSA PINCERATO MASTELARO

**AVALIAÇÃO SOBRE O CONHECIMENTO
EM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO
ENTRE PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos
Profa. Dra. Eliana Cristina Toledo

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO -SP

2024

Mastelaro, Larissa Pincerato
Avaliação sobre em angioedema hereditário entre profissionais da saúde
Larissa Pincerato Mastelaro

São Jose do Rio Preto, 2024
34p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto –
FAMERP
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos/ Profa. Dra. Eliana Cristina Toledo

1 Angioedema Hereditário; 2. Conhecimento Médico; 3. Conscientização; 4. Erro
Inato da Imunidade; 5. Doença Rara.

LARISSA PINCERATO MASTELARO

**AVALIAÇÃO SOBRE O CONHECIMENTO
EM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO
ENTRE PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

2º Examinador:

3º Examinador:

4º Examinador:

5º Examinador:

Suplentes:

São José do Rio Preto,

Dedico este trabalho aos meus pais, minhas irmãs e ao Rafael por todo incentivo, compressão e apoio nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Gratidão ao meu orientador Professor Dr. Luiz Carlos Mattos por me conceder a oportunidade de fazer este trabalho. À Dra. Eliana Cristina Toledo minha maior incentivadora e pivô desse estudo; não tenho palavras para poder agradecer a sua confiança, dedicação e disponibilidade. Aos meus amigos e professores, George e Vanessa por concederem conhecimentos estáticos e agregar este trabalho.

RESUMO

Introdução: O angioedema hereditário é uma doença rara, debilitante e potencialmente fatal, caracterizada por crises recorrentes de angioedema que acometem o tecido subcutâneo e o submucoso de diferentes órgãos do corpo. É subdiagnosticada e frequentemente confundida com outras condições. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o conhecimento sobre angioedema hereditário entre profissionais da saúde. **Material e Métodos:** Um questionário contendo dados demográficos, e questões sobre conhecimento em angioedema hereditário foi aplicado em profissionais de saúde de diferentes especialidades que, potencialmente, podem se deparar com pacientes com angioedema hereditário: anestesistas, dermatologistas, dentistas, gastroenterologistas, ginecologistas/obstetras, otorrinolaringologistas e clínicos gerais. **Resultados:** Seiscentos e trinta profissionais da saúde responderam ao questionário, sendo cem questionários em cada especialidade, sessenta em dentistas e setenta em gastroenterologistas. **Conclusão:** O nível de conhecimento sobre angioedema hereditário foi reduzido entre os profissionais da saúde, confirmando o desconhecimento sobre esta doença, bem como, a necessidade de sua maior conscientização.

Palavras-chave: Angioedema Hereditário. Conhecimento Médico. Conscientização. Erro Inato da Imunidade. Doença Rara.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary angioedema is a rare, debilitating and potentially fatal disease, characterized by recurrent attacks of angioedema that affect the subcutaneous and submucosal tissue of different organs of the body. It is underdiagnosed and often confused with other conditions. **Objective:** The objective of this study was to evaluate knowledge about hereditary angioedema among healthcare professionals. **Material and Methods:** A questionnaire containing demographic data and questions about knowledge of hereditary angioedema was administered to healthcare professionals from different specialties who could potentially come across patients with hereditary angioedema: anesthesiologists, dermatologists, dentists, gastroenterologists, gynecologists/obstetricians, otorhinolaryngologists and clinicians general. **Results:** Six hundred and thirty health professionals responded to the questionnaire, with one hundred questionnaires for each specialty, sixty for dentists and seventy for gastroenterologists. **Conclusion:** The level of knowledge about hereditary angioedema was reduced among health professionals, thereby confirming the lack of knowledge about this disease, as well as the need for increased awareness about it.

Keywords: Hereditary angioedema. Medical knowledge. Awareness. Inborn Error of Immunity. Rare Disease.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
MATERIAL e MÉTODOS.....	3
RESULTADOS	4
DISCUSSÃO.....	12
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS.....	16
APÊNDICE 1	20
APÊNDICE 2	23

INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença de herança autossômica dominante, caracterizada por crises recorrentes de edema deformante, não inflamatório, não pruriginoso e assimétrico, localizado na derme profunda e subcutâneo da pele e mucosas de múltiplos órgãos^{1,2}.

O AEH é causado por mutações no gene *SERPING1* que resulta deficiência da proteína inibidora de C1 (C1-INH), embora, existam outras formas de AEH com níveis normais de C1-INH (AEH-nC1-INH). O C1-INH é um importante inibidor de proteases do sistema de contato (cascata calicreína-cininas), fibrinolítico e do complemento que gera níveis elevados de bradicinina (mediador do aumento da permeabilidade vascular) e o edema resultante observado em pacientes com AEH².

O AEH por deficiência de C1-INH (AEH-C1-INH) é classificado em tipo I (AEH-1), em que os níveis de C1-INH estão diminuídos e tipo II (AEH-2) quando essa proteína é disfuncional. Clinicamente, o AEH-C1-INH manifesta-se por episódios recorrentes e imprevisíveis, em qualquer parte do corpo, embora, os locais mais comumente envolvidos sejam extremidades, face, lábios, pálpebras, laringe, alças intestinais e genitália^{1,2}.

Presente em 95% dos pacientes, a pele é órgão mais comumente acometido no AEH-C1-INH, e frequentemente confundido com angioedema mediado por mastócitos. Na face pode ser desfigurante e nas extremidades, incapacitante. O abdômen é o segundo local mais comum de acometimento, ocorrendo em até 93% dos casos de AEH-C1-INH². Caracteristicamente, a dor abdominal é intensa e espasmódica, com duração de muitas horas a vários dias, sendo frequentemente confundida com abdome agudo cirúrgico, resultando em apendicectomias e laparotomias exploradoras desnecessárias em 1/3 dos pacientes^{17,13}. O acometimento da laringe, mais precisamente na região supra glótica, representa aproximadamente 1% de todas as crises de AEH-C1-INH, entretanto, metade dos pacientes experimentam pelo menos um episódio de edema laríngeo durante a vida^{12,15,70}. O edema laríngeo é a manifestação clínica mais grave do AEH, com risco de morte por asfixia em 50% dos pacientes não diagnosticados e não tratados. Além de todos esses desfechos desfavoráveis do erro diagnóstico ou do diagnóstico tardio, a imprevisibilidade das crises afeta substancialmente a qualidade de vida dos pacientes³.

Cerca de 60 a 90% dos pacientes com AEH-C1-INH, apresentam pródromos anunciando uma crise em uma a 24 horas antes do seu início. Sintomas inespecíficos, como astenia, irritabilidade, formigamento, além de sintomas semelhantes aos da gripe, entre outros, também foram relatados^{30,5,6}. Um terço dos pacientes apresentam lesões cutâneas maculares, eritemato-serpiginosas, fugazes e não pruriginosas, geralmente, no tronco, membros e são conhecidas como *eritema marginatum*, ou também eritema serpiginoso⁶.

Os episódios de angioedema podem ocorrer espontaneamente, mas em até metade dos casos é induzido por fatores físicos como trauma mecânico, psicológicos, infecciosos, medicamentosos e hormonais^{18,38,20}. O estresse emocional é relatado pelos pacientes com C1-INH-HAE como o mais frequente fator desencadeante de crises, seguido do trauma mecânico que ativa o sistema de contato produzindo bradicinina^{20,30,39}. O angioedema laríngeo ou bucal pode ser desencadeado por procedimentos odontológicos, cirúrgicos ou diagnósticos envolvendo vias aéreas superiores^{21,22}. É bem estabelecido o papel dos estrogênios na patogênese de vários fenótipos de angioedema, incluindo AEH-C1-INH. Eles diminuem os níveis de C1-INH, elevam o fator XII (FXII), com conseqüente maior síntese de bradicinina e produção de angioedema. Situações em que há elevação dos níveis de estrogênio, como o uso de contraceptivos orais, terapia de reposição durante a menopausa à base deste hormônio, gravidez e menstruação são de risco potencial para desencadeamento de crises no AEH-C1-INH²³. O AEH-C1-INH acomete ambos os sexos, mas tende a ser mais grave na mulher pelo papel do estrogênio na patogênese do angioedema.

Diversas drogas que interferem no metabolismo da bradicinina têm sido descritas como associadas ao maior risco de angioedema². Os medicamentos mais frequentemente descritos como desencadeantes de crises de angioedema são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e com menor risco, os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs). Do mesmo modo, as gliptinas usadas como hipoglicemiantes orais^{8,9}. Os inibidores da neprilisina, utilizados no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca, que incluem o sacubitril, podem causar angioedema, especialmente quando usados em combinação com os IECAs e BRAs^{8,9,10}. Os inibidores da proteína intracelular mTOR, utilizados no tratamento do câncer representam adicional risco para pacientes com AEH-C1-INH¹¹. O alteplase, fármaco de segunda geração da classe dos fibrinolíticos, também pode causar

angioedema pela ativação do sistema fibrinolítico, com formação de plasmina a partir do plasminogênio⁷.

A prevalência estimada do AEH é de um caso em 10.000 a 50.000 pessoas, sem diferenças de gênero ou etnia^{25,26}. Pelo fato de ser rara e desconhecida, há um atraso médio de aproximadamente 10 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de AEH-C1-INH, e pode ser maior quando a história familiar é negativa por mutação de novo do gene *SERPING1*²⁷.

É uma doença subdiagnosticada não somente por ser desconhecida por muitos profissionais da área da saúde, mas também por ser frequentemente confundida com outras doenças que simulam seu quadro clínico. O subdiagnóstico, o diagnóstico tardio ou o diagnóstico incorreto levam a tratamentos inadequados, aumentam a morbidade e mortalidade relacionadas à doença²⁴. Há poucos dados sobre o conhecimento sobre o AEH entre profissionais da área da saúde.

O objetivo deste estudo foi avaliar o nível de conhecimento sobre AEH entre dentistas e seis especialidades médicas.

MATERIAL e MÉTODOS

Estudo observacional, transversal, com aplicação de questionário para avaliar conhecimento sobre AEH em profissionais da área de saúde de São José do Rio Preto e região, no estado de São Paulo, no período de junho de 2021 a julho de 2022

O questionário utilizado foi elaborado por um grupo de especialistas em AEH, membros do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH). Contém 21 questões, iniciando com dados demográficos, tempo de formação, grau de escolaridade, tipo e local de atuação laboral, seguido de 12 questões sobre conhecimento específico em AEH (**Anexo 1**). A seguir, foi voluntariamente auto aplicado, em sua forma física, ou por correio eletrônico, pela plataforma Google Forms® (Google Inc, San Francisco, USA) entre diferentes profissionais da área de saúde.

O tipo de profissional da saúde escolhido para participar do estudo foi aquele com potencial para se deparar com pacientes com AEH em sua clínica diária, a saber: anestesista; clínico geral; dentista; dermatologista; gastroenterologista; ginecologista/obstetra e otorrinolaringologista.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente ao preenchimento do questionário. (**Apêndice 1**).

Todos os dados obtidos nos questionários foram organizados em planilha eletrônica Microsoft Excel[®] e, posteriormente, analisados utilizando o *software* R (R Core Team, 2022). As variáveis categóricas e ordinais foram organizadas em Tabelas de distribuição de frequência e, para verificar a associação das mesmas com relação à classe dos diferentes profissionais de saúde; foi aplicado o teste Qui-Quadrado χ^2 .²⁹ A variável quantitativa “acertos” foi expressa por medidas descritivas (média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo). A comparação dessa variável entre as classes dos profissionais de saúde foi realizada em duas etapas: primeiramente, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis²⁹ para verificar se há pelos menos uma classe que se difere das demais e, caso este teste apresente diferença, realiza-se em seguida o teste de comparações por pares de Mann-Whitney²⁹, para definir qual classe difere entre si. Os testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para comparação dos “acertos” também foram aplicados considerando subgrupos como: (1) tempo de formado; (2) se aprenderam ou não sobre AEH na graduação/residência; e (3) onde trabalha maior parte do tempo (rede pública e/ou privada). Em todos os testes de hipóteses realizados neste trabalho, adotou-se um nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) para a tomada de decisão.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, sob o número: 50201521.2.0000.5415.

RESULTADOS

O questionário foi respondido por 630 profissionais da saúde. Um total de 100 respondentes em cada uma das seguintes áreas: anestesistas, dermatologistas, clínicos gerais, ginecologistas e otorrinolaringologistas; setenta gastroenterologistas e 60 dentistas.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos profissionais participantes do estudo.

Tabela 1: Características demográficas de acordo com os diferentes profissionais de saúde.

	Anest.	Clín.	Dent.	Derma.	Gastro.	Gine./Obst.	Otorri.	Total	Valor de p*
	N=100 (15,9%)	N=100 (15,9%)	N=60 (9,5%)	N=100 (15,9%)	N=70 (11,1%)	N=100 (15,9%)	N=100 (15,9%)	N=630 (100%)	
Idade (anos)									<0,001
<30	30 (30,0%)	36 (36,0%)	31 (51,7%)	33 (33,0%)	13 (18,6%)	53 (53,0%)	28 (28,0%)	224 (35,6%)	
30 a 39	50 (50,0%)	32 (32,0%)	19 (31,7%)	35 (35,0%)	30 (42,9%)	28 (28,0%)	39 (39,0%)	233 (37,0%)	
40 a 49	15 (15,0%)	21 (21,0%)	8 (13,3%)	14 (14,0%)	15 (21,4%)	11 (11,0%)	26 (26,0%)	110 (17,5%)	
>50	5 (5,0%)	11 (11,0%)	2 (3,3%)	18 (18,0%)	12 (17,2%)	8 (8,0%)	7 (7,0%)	63 (10,0%)	
Sexo									<0,001
Feminino	64 (64,0%)	43 (43,0%)	41 (68,3%)	71 (71,0%)	29 (41,4%)	67 (67,0%)	37 (37,0%)	352 (55,9%)	
Masculino	36 (36,0%)	57 (57,0%)	19 (31,7%)	29 (29,0%)	41 (58,6%)	33 (33,0%)	63 (63,0%)	278 (44,1%)	

* teste χ^2 .

A maior parte dos participantes estava na faixa de 30 a 39 anos (37%) (valor de $p < 0,001$), seguida por profissionais na faixa < 30 anos (35,6%), faixa entre 40 a 49 anos havia 17,5% dos participantes e apenas 10% deles tinham mais de 50 anos.

A Tabela 2 apresenta a distribuição de frequência das variáveis relacionadas à atuação laboral de acordo com os profissionais da saúde.

Tabela 2: Distribuição de frequência das variáveis sobre formação/atuação dos profissionais de saúde.

	Anest.	Clín.	Dent.	Derma.	Gastro.	Gine./Obst.	Otorri.	Total	Valor de p*
	N=100 (15,9%)	N=100 (15,9%)	N=60 (9,5%)	N=100 (15,9%)	N=70 (11,1%)	N=100 (15,9%)	N=100 (15,9%)	N=630 (100%)	
Estado									¹
São Paulo	100 (100%)	100 (100%)	60 (100%)	100 (100%)	70 (100%)	100 (100%)	100 (100%)	630 (100%)	
Tempo de atuação									<0,001
< 10 anos	80 (80,0%)	65 (65,0%)	47 (78,3%)	69 (69,0%)	29 (41,4%)	81 (81,0%)	65 (65,0%)	436 (69,2%)	
+ 10 anos	20 (20,0%)	35 (35,0%)	13 (21,7%)	31 (31,0%)	41 (58,6%)	19 (19,0%)	35 (35,0%)	194 (30,8%)	
Onde atua³									<0,001
Rede privada	30 (30,0%)	29 (29,0%)	50 (83,3%)	55 (55,0%)	52 (74,3%)	12 (12,0%)	50 (50,0%)	278 (44,1%)	
Rede publica	55 (55,0%)	51 (51,0%)	10 (16,7%)	37 (37,0%)	13 (18,6%)	43 (43,0%)	18 (18,0%)	227 (36,0%)	

Rede pública e privada	15 (15,0%)	20 (20,0%)	0 (0%)	8 (8,0%)	5 (7,1%)	45 (45,0%)	32 (32,0%)	125 (19,8%)
Atividade⁴.								
Assistencial	100 (100%)	100 (100%)	59 (98,3%)	97 (97,0%)	70 (100%)	100 (100%)	96 (96,0%)	622 (98,7%)
Ensino	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	3 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4,0%)	8 (1,3%)
Grau de escolaridade								
Mestrado/	7 (7,0%)	0 (0%)	3 (5,0%)	3 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,0%)	18 (2,9%)
Doutorado								
Residência médica/	93 (93,0%)	100 (100%)	57 (95,0%)	97 (97,0%)	70 (100%)	100 (100%)	95 (95,0%)	612 (97,1%)
Título de especialista								

* teste χ^2 .

¹. Não foi possível aplicar o teste, pois só existe uma categoria de comparação.

². Não foi possível aplicar o teste devido ao número excessivo de zeros na tabela.

³. Rede privada (Clínica particular, Hospital Privado ou Universidade Particular) e Rede pública (Hospital Público ou Universidade pública).

⁴. Ensino (Docente na graduação ou pós-graduação lato-sensu, ou orientador de mestrado ou doutorado)

A maioria dos profissionais (69,2%) atuavam há menos de 10 anos, exceto os gastroenterologistas que tinham mais de 10 anos de formação com diferença significativa (valor de $p < 0,0001$).

Em relação ao local de trabalho, 44,1% dos profissionais atuavam na rede privada, 36% na rede pública, seguidos de 19,8% em ambas as esferas (valor de $p < 0,0001$). Quase todos os profissionais participavam de atividades assistenciais (98,7%).

Em relação ao nível de escolaridade, apenas 2,9% dos participantes tinham curso de pós-graduação (nível mestrado ou doutorado), mas 98,7% referiam residência médica e/ou especialização em seu nível de escolaridade.

A Tabela 3 apresenta a distribuição de frequência das variáveis relacionadas ao aprendizado prévio sobre AEH de acordo com os profissionais da saúde.

Tabela 3: Distribuição de frequência das variáveis de aprendizado sobre AEH por profissional de saúde.

	Anest.	Clín.	Dent.	Derma.	Gastro.	Gine./Obst.	Otorri.	Total	Valor de p*
	N=100 (15,9%)	N=100 (15,9%)	N=60 (9,5%)	N=100 (15,9%)	N=70 (11,1%)	N=100 (15,9%)	N=100 (15,9%)	N=630 (100%)	
Aprendeu AEH na graduação									0,0047
Não	94 (94,0%)	94 (94,0%)	60 (100%)	84 (84,0%)	65 (92,9%)	91 (91,0%)	85 (85,0%)	573 (91,0%)	
Sim	6 (6,0%)	6 (6,0%)	0 (0%)	16 (16,0%)	5 (7,1%)	9 (9,0%)	15 (15,0%)	57 (9,0%)	

Aprendeu AEH na residência									<0,001
Não	100 (100%)	88 (88,0%)	60 (100%)	86 (86,0%)	64 (91,4%)	93 (93,0%)	82 (82,0%)	573 (91,0%)	
Sim	0 (0%)	12 (12,0%)	0 (0%)	14 (14,0%)	6 (8,6%)	7 (7,0%)	18 (18,0%)	57 (9,0%)	
Ouviu sobre AEH									<0,001
Não	79 (79,0%)	81 (81,0%)	60 (100%)	93 (93,0%)	67 (95,7%)	93 (93,0%)	90 (90,0%)	563 (89,4%)	
Sim	21 (21,0%)	19 (19,0%)	0 (0%)	7 (7,0%)	3 (4,3%)	7 (7,0%)	10 (10,0%)	67 (10,6%)	
Participou de atualização em AEH									1
Há < 2 anos	3 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,6%)	
Nunca	97 (97,0%)	82 (82,0%)	60 (100%)	95 (95,0%)	68 (97,1%)	93 (93,0%)	91 (91,0%)	586 (93,0%)	
Não lembro	0 (0%)	18 (18,0%)	0 (0%)	3 (3,0%)	2 (2,9%)	7 (7,0%)	9 (9,0%)	39 (6,2%)	
Há > 2 anos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
Conhecimento em AEH									1
Bom/Regular	2 (2,0%)	4 (4,0%)	0 (0%)	3 (3,0%)	0 (0%)	3 (3,0%)	0 (0%)	12 (1,9%)	
Insuficiente	0 (0%)	87 (87,0%)	52 (86,7%)	97 (97,0%)	67 (95,7%)	91 (91,0%)	97 (97,0%)	491 (77,9%)	
Não sei avaliar	98 (98,0%)	9 (9,0%)	8 (13,3%)	0 (0%)	3 (4,3%)	6 (6,0%)	3 (3,0%)	127 (20,2%)	
Atendeu paciente com AEH									1
Não	79 (79,0%)	80 (80,0%)	60 (100%)	93 (93,0%)	70 (100%)	87 (87,0%)	91 (91,0%)	560 (88,9%)	
Não recorde	13 (13,0%)	8 (8,0%)	0 (0%)	3 (3,0%)	0 (0%)	9 (9,0%)	7 (7,0%)	40 (6,3%)	
Sim	8 (8,0%)	12 (12,0%)	0 (0%)	4 (4,0%)	0 (0%)	4 (4,0%)	2 (2,0%)	30 (4,8%)	

* teste χ^2 .

1. Não foi possível aplicar o teste devido ao número excessivo de zero na tabela.

Noventa e um por cento dos profissionais de saúde não tiveram formação sobre AEH na graduação e nem na residência/especialização, com significância estatística em ambas as variáveis, $p=0,0047$ e $<0,001$, respectivamente.

Da mesma forma, a maioria (89,4%) dos profissionais respondeu nunca ter ouvido sobre AEH, valor de $p < 0,001$, destacando-se os dentistas com 100% de respostas negativas para as três questões.

A maioria (93%) dos profissionais nunca participou de cursos de atualização em AEH e a autoavaliação do conhecimento sobre AEH foi considerada insuficiente em 77,9% dos participantes, 20,2% não souberam responder e apenas 1,9% consideraram seus conhecimentos em AEH bom ou regular.

Quando questionados sobre se já haviam atendido pacientes com AEH, 88,9% responderam que não, 6,3% não se recordavam e somente 4,8% dos profissionais relataram que já atenderam pacientes com AEH, sendo 12% deles clínicos gerais, 8% anestesistas, 4% de dermatologistas e 2% de otorrinolaringologistas. Dentistas e gastroenterologistas nunca atenderam pacientes com AEH.

A Tabela 4 apresenta a média (\pm DP) e mediana (min-max) do número de acertos das 12 questões relacionadas ao conhecimento específico em AEH por profissional de saúde.

Tabela 4: Medidas descritivas das respostas corretas por especialidade.

	Anest.	Clín.	Dent.	Derma.	Gastro.	Gine./Obst.	Otorri.	Geral	Valor de p*
									0,005874
Média	3,68	3,06	3,05	3,08	3,43	3,52	3,04	3,27	
(\pm DP)	(1,38)	(1,68)	(1,21)	(1,28)	(1,42)	(1,76)	(1,83)	(1,56)	
Mediana	3	3	3	3	3	3	3	3	
[min - max]	[1-7]	[0-8]	[1-6]	[0-8]	[1-8]	[0-9]	[0-8]	[0-9]	

* teste de Kruskal-Wallis.

A média de respostas corretas às 12 questões sobre conhecimento em AEH foi de $3,27 \pm 1,56$. Houve maior número de respostas corretas entre os anestesistas (3,68), seguida dos ginecologistas ($3,52 \pm 1,76$) e gastroenterologistas (3,43), com diferença estatística pelo teste de Kruskal-Wallis (valor de $p = 0,005874$). A menor média de acertos foi entre os otorrinolaringologistas (3,04).

Na Tabela 5 temos a média (\pm DP) e mediana (min-max) de respostas corretamente respondidas por cada profissional de saúde de acordo com o tempo de atuação.

Tabela 5: Medidas descritivas das respostas corretas de cada profissional de saúde de acordo com o tempo de atuação.

Tempo de formação	Anest.	Clín.	Dent.	Derma.	Gastro.	Gine./Obst.	Otorri.	Geral	Valor de p*
-------------------	--------	-------	-------	--------	---------	-------------	---------	-------	-------------

<10 anos	(N=80)	(N=65)	(N=47)	(N=69)	(N=29)	(N=81)	(N=65)	(N=436)	0,1594
Média (±DP)	3,60 (1,35)	3,42 (1,74)	3,09 (1,18)	3,23 (1,31)	3,86 (1,22)	3,68 (1,74)	3,46 (1,79)	3,47 (1,53)	
Mediana [min-max]	3 [1, 7]	3 [0, 8]	3 [1, 6]	3 [1, 8]	4 [1, 6]	3 [0, 9]	4 [0, 8]	3 [0,9]	
+10 anos	(N=20)	(N=35)	(N=13)	(N=31)	(N=41)	(N=19)	(N=35)	(N=194)	<0,001
Média (des. pad.)	4 (1,49)	2,40 (1,35)	2,92 (1,38)	2,74 (1,15)	3,12 (1,49)	2,84 (1,74)	2,26 (1,67)	2,82 (1,53)	
Mediana [min-max]	4 [2-7]	2 [0-6]	3 [1-5]	3 [0-5]	3 [1-8]	2 [1-7]	2 [0-8]	3 [0-8]	
Valor de p**	0,2973	0,0033	0,7884	0,08234	0,01693	0,0265	<0,001	<0,001	

* teste de Kruskal-Wallis.

** teste de Mann-Whitney.

Houve maior média de acertos entre os profissionais que atuam há menos de 10 anos ($3,47 \pm 1,53$) do que entre os que tem mais tempo de atuação ($2,82 \pm 1,53$) com significância estatística geral e para cada profissional de saúde, em particular, exceto para anestesistas e dentistas em que a média de acertos foi independente do tempo de atuação nessas duas áreas.

Na Tabela 6 apresentam-se as medidas descritivas dos acertos de cada profissional de saúde de acordo com o aprendizado ou não durante a graduação, residência, ou em ambas.

Tabela 6: Medidas descritivas dos acertos de cada profissional de saúde de acordo com o aprendizado sobre AEH na graduação/residência.

Aprenderam AEH na grad./resid.	Anest.	Clín.	Dent.	Derma.	Gastro.	Gine./Obst.	Otorri.	Total	Valor de p*
Não	(N=94)	(N=82)	(N=60)	(N=73)	(N=59)	(N=84)	(N=67)	(N=519)	0,0014
Média (±DP)	3,70 (1,40)	3,06 (1,67)	3,05 (1,21)	2,85 (1,35)	3,34 (1,46)	3,48 (1,62)	2,96 (2,00)	3,23 (1,57)	
Mediana [min-max]	3,50 [1, 7]	3,00 [0, 8]	3,00 [1, 6]	3,00 [0, 8]	3,00 [1, 8]	3,00 [1, 7]	3 [0, 8]	3 [0, 8]	
Sim	(N=6)	(N=18)	(N=0)	(N=27)	(N=11)	(N=16)	(N=33)	(N=111)	0,3127
Média (±DP)	3,33 (1,03)	3,06 (1,80)	-	3,70 (0,775)	3,91 (1,14)	3,75 (2,41)	3,21 (1,45)	3,46 (1,52)	
Mediana [min-max]	3 [2-5]	2,5 [1-7]	-	4 [2-5]	4 [2-6]	3 [0-9]	3 [1-6]	3 [0-9]	
Valor de p**	0,5871	0,8002	-	0,00055	0,1793	0,8747	0,244	0,1024	

* teste de Kruskal-Wallis.

** teste de Mann-Whitney.

16									
	78	72	43	70	54	74	79	470	
Erros	(78,0%)	(72,0%)	(71,7%)	(70,0%)	(77,1%)	(74,0%)	(79,%)	(74,6%)	
	22	28	17	30	16	26	21	160	
Acertos	(22,0%)	(28,0%)	(28,3%)	(30,0%)	(22,9%)	(26,0%)	(21%)	(25,4%)	
Questão									
17									0,1751
	89	96	55	97	67	95	96	595	
Erros	(89,0%)	(96,0%)	(91,7%)	(97,0%)	(95,7%)	(95,0%)	(96%)	(94,4%)	
	11	4	5	3	3	5	4	35	
Acertos	(11,0%)	(4,0%)	(8,3%)	(3,0%)	(4,3%)	(5,0%)	(4,0%)	(5,6%)	
Questão									
18									0.2892
	87	92	51	94	62	88	94	568	
Erros	(87,0%)	(92,0%)	(85,0%)	(94,0%)	(88,6%)	(88.,0%)	(94.)	(90,2%)	
	13	8	9	6	8	12	6	62	
Acertos	(13,0%)	(8,0%)	(15,0%)	(6,0%)	(11,4%)	(12,0%)	(6,0%)	(9,8%)	
Questão									
19									<0,001
	34	64	40	48	39	30	62	317	
Erros	(34,0%)	(64,0%)	(66,7%)	(48,0%)	(55,7%)	(30,0%)	(62%)	(50,3%)	
	66	36	20	52	31	70	38	313	
Acertos	(66,0%)	(36,0%)	(33,3%)	(52,0%)	(44,3%)	(70,0%)	(38%)	(49,7%)	
Questão									
20									<0,001
	24	71	44	75	47	69	71	401	
Erros	(24,0%)	(71,0%)	(73,3%)	(75,0%)	(67,1%)	(69,0%)	(71%)	(63,7%)	
	76	29	16	25	23	31	29	229	
Acertos	(76,0%)	(29,0%)	(26,7%)	(25,0%)	(32,9%)	(31,0%)	(29%)	(36,3%)	
Questão									
21									0,00201
	20	9	2	5	3	13	10	62	
Erros	(20,0%)	(9,0%)	(3,3%)	(5,0%)	(4,3%)	(13,0%)	(10%)	(9,8%)	
	80	91	58	95	67	87	90	568	
Acertos	(80,0%)	(91,0%)	(96,7%)	(95,0%)	(9.,7%)	(87,0%)	(90%)	(90,2%)	
Questão									
22									0,1157
	70	64	45	69	43	55	70	416	
Erros	(70,0%)	(64,0%)	(75,0%)	(69,0%)	(61,4%)	(55,0%)	(70%)	(66,0%)	
	30	36	15	31	27	45	30	214	
Acertos	(30,0%)	(36,0%)	(25,0%)	(31,0%)	(38,6%)	(45,0%)	(30%)	(34,0%)	
Questão									
23									0,01847
	44	65	34	57	33	65	60	358	
Erros	(44,0%)	(65,0%)	(56,7%)	(57,0%)	(47,1%)	(65,0%)	(60%)	(56,8%)	
	56	35	26	43	37	35	40	272	
Acertos	(56,0%)	(35,0%)	(43,3%)	(43,0%)	(52,9%)	(35,0%)	(40%)	(43,2%)	
Questão									
24									-
	100	100	60	100	70	100	100	630	
Erros	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	
Questão									
25									-
	100	100	60	100	70	100	100	630	
Erros	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	

* teste χ^2 .- Não foi possível aplicar o teste χ^2 , pois só existe uma categoria de comparação.

DISCUSSÃO

O AEH é uma doença rara, desconhecida, frequentemente confundida com outras condições e, portanto, subdiagnosticada. O atraso no diagnóstico ou o diagnóstico incorreto pode ser devido à falta de conhecimento do AEH por parte dos profissionais de saúde, o que eleva a morbidade e mortalidade da doença.

A natureza multifacetada da condição pode resultar visitas em diferentes ambientes na área da saúde, por exemplo: Pronto-Socorro, Pediatria, Clínica Geral, Otorrinolaringologia, Gastroenterologia, Anestesia, Odontologia e Dermatologia. Portanto, é crucial que os profissionais da saúde de múltiplas especialidades tenham conhecimento sobre a doença para garantir que os pacientes com AEH recebam um diagnóstico e tratamento oportunos.

O presente estudo teve como objetivo investigar o nível de conhecimento e conscientização sobre AEH por meio de questionário, em diferentes profissionais da saúde no Brasil.

A maior parte dos profissionais participantes (72,6%) tinha menos de 39 anos e atuava em suas áreas há menos de 10 anos (69,2%). Foi uma amostra de jovens profissionais, atuando há pouco tempo, o que pode justificar o fato de nunca terem atendido um paciente com AEH e nunca terem participado de um evento científico sobre essa doença.

Somente 1,3% dos profissionais de saúde respondentes trabalhavam em atividade de ensino e somente 2,9% possuíam mestrado ou doutorado, o que favorece o desconhecimento sobre doenças raras e com elas o AEH.

A grande maioria (91%) não teve formação previa em AEH durante a graduação e nem na residência/especialização.

Noventa e três por cento dos respondentes nunca participou de evento científico sobre AEH.

A taxa de acertos foi baixa para as questões de conhecimento sobre AEH demonstrando desconhecimento da doença e na autoavaliação consideraram que o grau de conhecimento era insuficiente em 77,9% dos profissionais.

Além de não terem formação acadêmica sobre a doença, após a graduação em suas atividades laborais cotidianas, somente 4,8% dos profissionais se depararam com pacientes com AEH. Este fato pode ser justificado pela raridade da doença ou mesmo pela falta de conscientização da doença e diagnóstico incorreto.

Dentre os que atenderam pacientes com AEH, 12% eram clínicos gerais o que é explicado pelo fato dos sintomas da doença intensificarem-se com a puberdade apesar do início da sintomatologia ser na primeira década de vida e o primeiro contato com esse tipo de doente ser com o pediatra. Anestesiistas foram 8%, cujo contato com pacientes com AEH é quando são chamados na emergência para o procedimento de intubação orotraqueal numa crise de angioedema na laringe. Além disso, anestesiistas podem vivenciar uma crise de angioedema somente pelo trauma mecânico da IOT. Um total de 4% dos profissionais que referiram ter atendido pacientes com AEH eram dermatologistas e esse fato é justificado pelo local mais comum de acometimento ser a pele. Dentistas e gastroenterologistas referiram nunca terem atendido pacientes com AEH, apesar do fato que os procedimentos odontológicos são desencadeantes frequentes de crise de angioedema e a o abdômen é o segundo local de acometimento mais comum, ocorrendo em até 93% dos casos de AEH-C1-INH.

O nível de conhecimento específico sobre AEH avaliado pela média de acertos às 12 questões sobre definição, manifestação clínica, diagnóstico e tratamento da doença foi muito baixo considerando-se a média geral de 3,27. Este desconhecimento leva a erro, subdiagnóstico e retardo no diagnóstico.

No mundo, assim como, no Brasil apesar de todo o conhecimento da doença e desenvolvimento novos fármacos; a falta de conscientização ainda é muito baixa.

O AEH é muito confundido com alergia, urticária, por ter como pródomo o *eritema marginatum*, uma manifestação típica que precede a ocorrência de crises de angioedema no C1-INH-HAE ¹².

Também há realização de laparotomias exploratórias devido a queixa de dor abdominal intensa, que leva a erro de diagnóstico de abdome agudo. Em 25% dos casos de AEH ocorrem por mutação nova no *SERPING1* e a falta de história familiar pode confundir o diagnóstico.

A compreensão atual do AEH melhorou muito nas últimas décadas, levando a uma conscientização crescente; a uma melhor gestão e a melhores resultados ².

No entanto, o diagnóstico de AEH demora em média 8,5 anos a partir da apresentação inicial dos sintomas, embora alguns estudos sugiram atrasos médios superiores a 13–20 anos ^{35,36}. Estes atrasos são preocupantes, dado o risco significativo de angioedema laríngeo com risco de vida nos indivíduos afetados. Um estudo recente sobre mortes devido a AEH identificou uma mortalidade significativamente maior por asfixia em pacientes com AEH não diagnosticados ¹³.

Os 25% restantes dos casos índice são esporádicos e devido à mutações de novo em *SERPINGI*³⁹. Como esses pacientes não têm ancestrais afetados, seu histórico familiar será negativo e poderá ser mais difícil chegar ao diagnóstico.

Embora tenha havido grandes avanços na nossa compreensão da imunogenética do AEH, existem lacunas significativas na literatura no que diz respeito à compreensão do impacto humanístico e econômico da doença, particularmente, na Europa. A raridade da doença, juntamente com o fato de 6,1-13,7% dos pacientes poderem ser assintomáticos ou apresentar atraso no início dos sintomas^{31,32}, significa que, embora os sintomas de AEH comecem frequentemente na primeira infância e persistam ao longo da vida dos pacientes, a consciencialização da condição é extremamente baixa e o diagnóstico é frequentemente tardio.

Os pacientes não tratados corretamente apresentam mortalidade estimada em 25 a 40%, sobretudo, devido a angioedema de laringe e asfíxia^{30,18,37} e, portanto, observou-se que pacientes com AEH consultam, em média, 4,4 médicos antes de serem corretamente diagnosticados e que 65% deles tiveram erro de diagnóstico no passado^{32,33}.

Em um estudo com 95 crianças brasileiras de 17 centros de referência, o início dos sintomas ocorreu em média aos 3,3 anos e o diagnóstico médico foi realizado somente aos 7,2 anos de idade, sendo que 10% já haviam sido submetidos a procedimentos cirúrgicos abdominais (apendicectomia) antes do diagnóstico.³⁴

A raridade da doença, juntamente com diagnósticos errôneos frequentes dos sintomas como alérgicos/ angioedema anafilático abdominal agudo, distúrbio ou Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF), significa que embora os sintomas de AEH comecem frequentemente em primeira infância e persistem durante toda a vida dos pacientes o conhecimento da condição é extremamente baixo e o diagnóstico é frequentemente tardio.^{31,32}

Neste estudo, não foi utilizado um questionário padronizado, porém o instrumento continha questões objetivas e, assim, verificar conhecimento sobre AEH nos profissionais da saúde. O questionário realizado foi entregue de forma presencial e virtual e de participação voluntária.

Perguntas relacionadas ao AEH, bem como itens demográficos. Resultados: a maioria dos médicos (93,5%) relatou que já tinham ouvido falar em AEH e 41,9% acompanharam pelo menos um paciente com AEH, porém 22% deles entendiam o papel

do inibidor de C1 no AEH, mas 38,7% não tinham ideia sobre a patogênese do AEH. O sintoma fatal, edema laríngeo, foi citado por 18% dos entrevistados. Cinco por cento dos entrevistados sabia que o nível C4 era o teste de triagem; 6% sabiam que a análise do nível/função do C1-INH é necessária para diagnóstico. Aproximadamente, 10,3% dos entrevistados conheciam um tratamento eficaz para crises agudas; 18,7% conhecia uma terapia profilática de longo prazo. Das perguntas específicas da patologia, na questão 15 (qual o tipo de herança genética ligada ao AEH?), anestesia e dermatologia apresentaram menores porcentagens de acertos, podendo se pensar pela rotina diária das duas especialidades. O menor índice de acerto na questão 19 (qual hormônio está relacionado ao desencadeamento de sintomas de AEH?), para clínico, dentista e otorrinolaringologia, provavelmente, se deve ao não contato, na rotina, com a parte hormonal. Já na questão 21 (a ausência de história familiar de AEH afasta o diagnóstico?), poderíamos justificar o menor índice de acertos pelos anestesistas pelo fato de ter mais contato com o paciente nos procedimentos. E em contrapartida, maior porcentagem de acertos para anestesia na questão 20 (é considerado exame de triagem para o diagnóstico de AEH) pela rotina de intercorrências o que justificaria saberem o exame de triagem.

CONCLUSÃO

Esse estudo concluiu que há conhecimento insuficiente sobre AEH entre os diferentes profissionais da área da saúde que potencialmente lidam com pacientes com esta doença no Brasil.

Ressaltamos a necessidade de ações educacionais no meio acadêmico e público para maior conscientização sobre AEH; possibilitando redução do tempo de diagnóstico dos pacientes, sobretudo, evitando intervenções desnecessárias, início do tratamento adequado, com melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77: 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617.
2. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 1: definition, classification, and diagnosis. *Arq Asmas Alerg E Imunol* 2022;
3. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267–274.
4. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, IOS Study Group. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016(6);26:383-6.
5. Leibovich-Nassi I, Reshef A. The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):15-28.
6. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(3):298-303.
7. Hill MD; Barber PA; Takahashi J; Demchuk AM; Feasby TE; Buchan AM – Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162(9):1281-4
8. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1132-41.
9. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and diabetic medications that cause bradykinin-mediated angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3) 610-15.
10. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(4):327-33.
11. Andersen LK, Jensen JE, Bygum A. Second episode of near-fatal angioedema in a patient treated with everolimus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(2):152-3.
12. Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):373-6.
13. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692-7.

14. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2020;59(3):341-4.
15. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992(4);71:206-15.
16. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 1982;284(1):2-9.
17. Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, Gonçalves RF, Ferriani MPL, Moreno AS, et al. Unnecessary abdominal surgeries in attacks of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):60-5.
102. Mormile I, Cocchiario A, Bova M, Loffredo S, de Paulis A, Spadaro G, et al. Gastrointestinal manifestations of angioedema: a potential area of misdiagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(6):787-93.
18. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 jan 10; doi: 10.1111/all.15214. Online ahead of print.
19. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):22.
20. Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrási G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:44.
82. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE: pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216-29.
21. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64.
22. Aygören-Pürsün E, Martinez Sauer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history. *Allergy.* 2013;68(8):1034-39.
23. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al.; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):308-20.
24. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Oct 23; doi: 10.1007/s12016-021-08897-8. Online ahead of print.

25. of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
26. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289.
27. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(10):935-42.
28. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, Tosi M. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(6):1147–1154. doi: 10.1067/mai.2000.110471.
29. Conover, W. J. Practical nonparametric statistics. 3rd ed. New York: J. Wiley & Sons, c1999. viii, 584p.
30. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):597-616.
31. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2021;61(1):40-9.
32. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Jares EJ, Kalil J. Angioedema associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16:323-32.
33. Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatshfte Prakt Dermatol.* 1882;1:129-31.
34. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
35. Campos RA, Valle SOR, Toledo EC. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *J Pediatr* 2021; 97 (suppl 1): 10-16. doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.011
36. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 394-398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014. PMID: 27742086.
37. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1142-3.
38. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third

C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51-131.

39. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE: pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216-29.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo em acordo com a Resolução nº 466/12 – Conselho Nacional de Saúde)

Título do estudo: Avaliação sobre o conhecimento em angioedema hereditário entre profissionais da saúde.



Você gostaria de participar de um estudo?

Você está sendo convidado a participar do estudo científico, porque você **faz parte do grupo de profissionais da saúde**, que poderá aumentar o conhecimento a respeito de angioedema hereditário, com o título "**Avaliação sobre o conhecimento em angioedema hereditário entre profissionais da saúde**".

Esse estudo será realizado para fornecer dados e talvez aperfeiçoar o tratamento de pessoas que passam pelo mesmo procedimento/mesma coisa.

DO QUE SE TRATA O ESTUDO?

O objetivo desse estudo é: avaliar o conhecimento sobre angioedema hereditário (AEH) dos tipos I e II entre profissionais da saúde que lidam com pacientes com essa doença.

COMO SERÁ REALIZADO O ESTUDO?

É um questionário autoaplicável, com 25 questões fechadas, sobre AEH, elaborado por imunologistas, do Grupo Brasileiro de Estudos sobre angioedema Hereditário (GEBRAEH)

Você será convidado pessoalmente.

O estudo será realizado da seguinte maneira: Estudo transversal, no qual o instrumento a ser utilizado para coleta de dados é um questionário autoaplicável, com 25 questões fechadas, sobre AEH, elaborado por imunologistas, do Grupo Brasileiro de Estudos sobre angioedema Hereditário (GEBRAEH), conforme anexo. Deverá



De que forma irei participar deste estudo?

ser aplicado em dentistas, clínicos gerais, emergencistas, anestesistas, dermatologistas, obstetras, gastroenterologistas e otorrinolaringologistas ligados a um centro universitário ou não e assim gerar um indicador de conhecimento.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo.

Quando for necessário utilizar os seus dados nesta pesquisa, sua privacidade será preservada, já que seus dados não serão divulgados.

Os dados coletados serão utilizados apenas NESTA pesquisa e os resultados divulgados em eventos ou revistas científicas apenas para fins de estudo.

ESSES PROCEDIMENTOS SÃO DESCONFORTÁVEIS OU GERAM RISCOS?

Pode haver constrangimento ou desconforto ao responder o questionário, por parte do participante.

Os riscos referentes são a quebra de sigilo de dados, perda de confidencialidade e anonimato dos dados coletados.

Os benefícios são de adquirir conhecimento sobre a doença e ajudar na divulgação dessa patologia.

O QUE ACONTECE COM QUEM NÃO PARTICIPA DO ESTUDO?

Não lhe acontecerá nada se você não quiser participar desse estudo.

Também será aceita a sua recusa em participar dessa pesquisa, assim como a sua desistência a qualquer momento, sem que lhe haja qualquer prejuízo de continuidade de qualquer tratamento nessa instituição, penalidade ou qualquer tipo de dano à sua pessoa. Será mantido total sigilo sobre a sua identidade e em qualquer momento você poderá desistir de que seus dados sejam utilizados nesta pesquisa.

Você não terá nenhum tipo de despesa por participar da pesquisa. Você também não receberá pagamento por participar desta pesquisa.



E você será acompanhado de forma integral, estando livre para perguntar e esclarecer suas dúvidas em qualquer etapa deste estudo.

CONTATO COM O PESQUISADOR E O CEP

Em caso de dúvidas ou problemas com a pesquisa, você poderá procurar o **pesquisador responsável** Dr.^(a) Larissa Pincerato Mastelaro pelo e-mail larissa_mastelaro@hotmail.com, ou ainda pelo telefone: (18) 997409449.

Para maiores esclarecimentos, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da FAMERP (CEP/FAMERP) está disponível no telefone: (17) 3201-5813 ou pelo email: cepfamerp@famerp.br, localizado na Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 em São José do Rio Preto/SP no horário de funcionamento das 7:30 às 16:30 de segunda à sexta.

O CEP (Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos) é um grupo formado por pessoas que trabalham ou não com pesquisa e que realizam a revisão ética inicial e contínua do estudo para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Este documento foi feito em duas vias, ficando uma comigo e outra com o pesquisador deste estudo, tendo eu e o pesquisador colocado rubrica (assinatura) em todas as páginas deste Termo.

Declaro que entendi este TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Pesquisador Responsável

(Nome e Assinatura)

Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

(Nome e Assinatura)

APÊNDICE 2

Instrumento de pesquisa

Nome da pesquisa – Avaliação sobre o conhecimento em angioedema hereditário entre profissionais da saúde.

Você está sendo convidado para participar do estudo “Avaliação do conhecimento em angioedema hereditário entre profissionais da saúde” por ser profissional da saúde que lida com pacientes com angioedema hereditário (AEH), através de um questionário com a duração aproximada de 5 minutos. Esta é uma iniciativa do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do complexo HB-FAMERP, cujo objetivo é a avaliação do conhecimento sobre AEH dos tipos I e II entre profissionais da saúde. As informações coletadas aqui serão de grande importância na criação de ações para aumentar o conhecimento sobre AEH e sua divulgação entre profissionais da saúde brasileiros. Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder um questionário sobre conhecimento médico em AEH dos tipos I e II.

1. Qual a sua idade?

Menos de 30 anos
Entre 30 a 39 anos
Entre 40 a 49 anos
Entre 50 a 59 anos
Mais de 60 anos

2. Sexo biológico:

Feminino
Masculino

3. Em qual estado brasileiro você atua?

Acre
Alagoas
Amapá
Amazonas
Bahia
Ceará
Distrito Federal
Espírito Santo
Goiás

Maranhão

Mato Grosso

Mato Grosso do Sul

Minas Gerais

Pará

Paraíba

Paraná

Pernambuco

Piauí

Rio de Janeiro

Rio Grande do Norte

Rio Grande do Sul

Rondônia

Roraima

Santa Catarina

São Paulo

Sergipe

Tocantins

4. Há quantos anos você exerce sua especialidade?

Menos de 5 anos

De 5 a 9 anos

De 10 a 19 anos

De 20 a 29 anos

30 anos ou mais

5. Onde você trabalha na maior parte do tempo? (selecione uma ou mais alternativas)

Clínica particular

Hospital privado

Universidade particular

Unidade básica de saúde

Hospital Público

Universidade pública

6. Como melhor você define sua atividade no seu local de trabalho?

Assistencial
Docente na graduação
Docente na Pós-graduação *latu sensu*
Orientador de mestrado/doutorado
Gestão em saúde

7. Qual o seu grau de escolaridade?

Residência médica/Título de especialista
Mestrado
Doutorado

8. Você aprendeu algo sobre AEH no curso de graduação em medicina?

Sim
Não

9. Você aprendeu algo sobre AEH na residência/especialização?

Sim
Não

10. Após o término da residência você tem ouvido ou aprendido algo sobre o AEH?

Sim
Não

11. Qual a última vez que você participou de uma atualização de curta duração que abordasse o AEH em seu conteúdo programático?

No período da pandemia
Até dois anos
Mais de dois anos
Não lembro
Nunca participei

12. Como você avalia o seu conhecimento sobre o AEH?

Ótimo
Bom
Regular
Insuficiente

Não sei avaliar

13. Você já atendeu algum paciente com diagnóstico de AEH?

Não

Sim, atendi paciente

Sim, atendi familiar de paciente

Sim, atendi paciente e familiar de paciente

Não recordo se atendi algum paciente ou familiar

CONHECIMENTO MÉDICO EM AEH

14. Qual dos seguintes sinais ou sintomas é sugestivo de AEH? (pode marcar quantas opções forem necessárias)

Dor abdominal recorrente

Angioedema recorrente

Melhora com anti-histamínicos

Urticária e angioedema recorrentes

Melhora com adrenalina

15. Qual o tipo de herança genética ligada ao AEH?

Autossômica dominante

Autossômica recessiva

Ligada ao X

Herança desconhecida

16. O início dos sintomas do AEH geralmente ocorre:

No primeiro ano de vida

Entre 1 a 10 anos

Entre 11 e 20 anos

Acima de 20 anos

Não existe predileção por faixa etária

17. Qual o local mais frequentemente acometido nas crises de AEH:

Extremidades

Laringe

Face

Abdome

Genitália

18. Quais os desencadeantes mais frequentes de crises de AEH? (pode marcar quantas opções forem necessárias)

Picadas de insetos

Alimentos
Infecções virais
Trauma mecânico
Analgésicos e antiinflamatórios não hormonais

19. Qual hormônio está relacionado ao desencadeamento de sintomas de AEH?

Androgênio
Estrogênio
Progesterona
FSH

20. É considerado exame de triagem para o diagnóstico de AEH:

Complemento hemolítico total (CH100)
Dosagem de fração 3 do complemento (C3)
Dosagem de fração 4 do complemento (C4)
Dosagem quali-quantitativa do inibidor de C1 (C1-INH)

21. A ausência de história familiar de AEH afasta o diagnóstico

Sim
Não

22. Qual exame laboratorial confirma o diagnóstico de AEH tipo 1 e 2?

Complemento hemolítico total (CH100)
Dosagem de fração 3 do complemento (C3)
Dosagem de fração 4 do complemento (C4)
Dosagem quali-quantitativa do inibidor de C1 (C1-INH)

23. Qual o principal mediador relacionado ao AEH?

Acetilcolina
Brdicininina
Prostaglandina
Histamina

24. Quais opções abaixo são tratamentos de crise de AEH?

Icatibanto
Plasma fresco congelado
Adrenalina
Concentrado do C1-INH
Ácido tranexâmico

25. Quais opções abaixo são tratamentos de profilaxia de AEH?

Icatibanto

Andrógenos

Concentrado do C1-INH

Ácido tranexâmico