

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FERNANDA GONTIJO MINAFRA SILVEIRA SANTOS

**MORTALIDADE DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO:
AVALIAÇÃO DA POPULAÇÃO DE UM CENTRO DE
REFERÊNCIA**

BELO HORIZONTE
2021

FERNANDA GONTIJO MINAFRA SILVEIRA SANTOS

**MORTALIDADE DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO:
AVALIAÇÃO DA POPULAÇÃO DE UM CENTRO DE
REFERÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Jorge Andrade Pinto

BELO HORIZONTE
2021

Santos, Fernanda Gontijo Minafra Silveira.

SA237m Mortalidade do Angioedema Hereditário [manuscrito]: avaliação da população de um Centro de Referência. / Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos. -- Belo Horizonte: 2021.

84f.: il.

Orientador (a): Jorge Andrade Pinto.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Angioedemas Hereditários. 2. Mortalidade. 3. Asfixia. 4. Edema Laríngeo. 5. Obstrução das Vias Respiratórias. 6. Dissertação Acadêmica. I. Pinto, Jorge Andrade. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WR 170

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

MORTALIDADE DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: AVALIAÇÃO DA POPULAÇÃO DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

FERNANDA GONTIJO MINAFRA SILVEIRA SANTOS

Tese defendida em 15 de dezembro de 2021 como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente e aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes Professores Doutores: Prof. Jorge Andrade Pinto - Orientador (UFMG), Anete Sevciovic Grumach (FMABC), Luísa Karla de Paula Arruda (USP), Ana Cristina Simões e Silva (UFMG) e Eduardo Araújo de Oliveira (UFMG).

Belo Horizonte, 15 de dezembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Araujo de Oliveira, Membro**, em 16/12/2021, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Simoes e Silva, Membro de comissão**, em 16/12/2021, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luisa Karla de Paula Arruda, Usuário Externo**, em 16/12/2021, às 12:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anete Sevciovic Grumach, Usuário Externo**, em 16/12/2021, às 13:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Andrade Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 16/12/2021, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1151540** e o código CRC **B561FAF1**.

AUTORIDADES

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora: Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora: Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof.^a Laura Maria de Lima Belizario Facury
Lasmar

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenadora: Prof.^a Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora: Prof.^a Débora Marques de Miranda

Para meu marido, Rodrigo, e minhas filhas, Laura e Luísa,
com os quais e pelos quais me torno, a cada dia, uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

Obrigada meu Deus por me dar muito mais do que preciso e me abençoar muito mais do que eu mereço. A Sua presença em cada passo da minha vida é tão forte que é incontestável. Entrego a minha gratidão a Você por todas as coisas lindas, pelos milagres diários, pelos desafios que enfrento, venço e me fazem mais forte.

Agradeço ao Dr. Jorge pelos aprendizados durante essa caminhada.

Muito obrigada aos queridos colegas e professores. São muitos, mas quero destacar aqui a Dra. Ana Cristina Simões e Silva, a Dra. Débora Marques, a Dra. Rachel Fernandes e minhas chefes Dra. Laura Lasmar e Dra. Márcia Penido. Cada um de vocês, com suas qualidades, contribuíram para minha formação e tenho certeza de que sou melhor médica, professora e pesquisadora por causa da contribuição de vocês.

Agradeço ao GEBRAEH por sempre apoiar e incentivar os estudos e os interessados no conhecimento sobre o Angioedema Hereditário. Vocês são um grupo especial. Obrigada por fazer parte dele!

Queridos pacientes, toda a paixão em pesquisa e ensino tem um motivo em comum que são vocês. A participação e apoio de vocês foram essenciais para a execução desse trabalho. Vocês são o motivo dele, o meio pelo qual foi realizado e para quem os resultados são direcionados.

Minha gratidão sem limites para a equipe de Alergia e Imunologia mais querida do mundo! Luciana, você brilha e ilumina as pessoas ao seu redor. Rhaianny, você é amada e nos torna muito mais forte. Thalita, Fran, Yoriko, Jéssica, Marília, Gabi e Laís, minhas muito mais do que colegas, residentes ou ex-residentes, sou feliz demais por ver vocês crescendo. Juntamente com os ex-colegas do serviço, vocês contribuíram imensamente nesse trabalho e o tornaram mais leve!

Vanessa, obrigada por cuidar com tanto amor dos meus maiores bens! Você que me apoiou em horas e horas de tanto trabalho quando não podia estar com minhas filhas.

Famílias Gontijo, Minafra e Silveira-Mendes-Santos sempre na torcida com tanto carinho em todos os passos!

MIM, os irmãos mais novos sempre olham para os mais velhos com admiração e querem “copiar” tudo o que fazem. Esse meu olhar para você nunca mudou e você

continua me inspirando cada dia mais. Pai, obrigada por seu amor infinito e seu carinho demonstrado em todos os cuidados que você tem conosco. Mãe, mulher forte e delicada, minha grande incentivadora para atingir todos os meus objetivos. Sou privilegiada de fazer parte dessa família.

Laurinha, inspiradora, esperta e desafiadora. Luísa, adorável, inteligente e carinhosa. Vocês transformaram a minha vida! As risadas tornaram-se mais altas, minhas funções se multiplicaram, os abraços ficaram mais apertados e os dias tornaram-se muito mais doces porque vocês existem!

Rô, sou grata por ter o homem da minha vida ao meu lado. Quantas coisas maravilhosas já nos aconteceram e ainda acontecerão! Juntos somos mais fortes e melhores. Sou uma mulher mais completa porque você é um marido compreensivo, carinhoso e companheiro. Obrigada pelo pai maravilhoso que você é e pela paciência, parceria e amor comigo sempre!

"Se desenvolvermos um conhecimento aprofundado,
isso nos permitirá dar o nosso melhor aos outros e
ajudar a criar um mundo melhor."

Ben Carson

Neurocirurgião Pediátrico que
inspirou o filme Mãos Talentosas

“Estamos aqui para adicionar o que podemos à
vida, não para tirar o que podemos dela.”

Willian Osler

Um dos pais da medicina moderna e médico que descreveu o
Angioedema Hereditário em seu caráter familiar

RESUMO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença rara que afeta gravemente os pacientes e seus familiares em todo o mundo. É causada por uma produção excessiva local de bradicinina, que se liga aos seus receptores do endotélio vascular, levando ao angioedema. Como consequência, os pacientes apresentam edemas espontâneos de pele e submucosa principalmente em face e membros, crises de dor abdominal e edema laríngeo. O acometimento das vias aéreas pode ser fatal pelo risco de asfixia.

Essa pesquisa tem como objetivo avaliar a mortalidade do AEH nos pacientes de um centro de referência no Brasil e em seus familiares. Dentro dessa avaliação, o propósito foi descrever o número de mortes que pode ser atribuído ao AEH nessa população, quantos pacientes tinham diagnóstico prévio, o tempo de vida, caracterizar a crise que leva à asfixia e fatores relacionados à gravidade da crise de edema laríngeo.

Uma coorte de 433 pacientes de 46 diferentes famílias foi retratada através de execução de heredogramas e entrevistas de seus membros. Foi realizado um estudo coorte observacional com componente retrospectivo e prospectivo. Informações detalhadas sobre os óbitos ocorridos em pacientes com diagnóstico ou suspeição de AEH foram colhidas através da Autópsia Verbal do Ministério da Saúde. Os óbitos foram classificados como por edema laríngeo ou por outras causas e avaliadas as suas características.

Foram analisados 75 óbitos em pacientes com sintomas típicos de AEH. Apenas 10/75 (13,3%) dos pacientes falecidos tinham diagnóstico prévio. A asfixia por edema laríngeo ocorreu em 39/75 (52%), sendo a maior causa de morte mesmo comparada a todas as outras causas somadas. O óbito mais antigo analisado foi na década de 50 e 10 óbitos ocorreram na última década. Foram observadas 5 mortes por asfixia em pacientes previamente diagnosticados. Dezesesseis (41%) dos trinta e nove pacientes que sofreram asfixia não procuraram ajuda médica. O tempo entre o início dos sintomas e a busca por atendimento médico teve mediana de 4 horas e Q1:Q3 de 2,75:9,75 horas. Enquanto o tempo de evolução até o óbito teve mediana de 8 horas e Q1:Q3 de 4,0:15,0 horas. Em 23,1% dos casos, a causa original da morte no atestado de óbito foi alergia/anafilaxia e em 17,9% o atestado havia ficado como causa indefinida. Os pacientes que faleceram por edema laríngeo tiveram o tempo de vida reduzido em 20 anos em média quando comparado aos pacientes que faleceram por outras causas.

A população avaliada ainda apresenta alta mortalidade pela doença e baixo número de pacientes diagnosticados quando observados os pacientes com sintomas típicos. A mortalidade por AEH é semelhante a soma das 10 maiores causas de morte no mundo. Ações envolvendo a ampliação do conhecimento sobre a doença pelas equipes de saúde, o apoio ao diagnóstico e a expansão do acesso aos tratamentos desenvolvidos são os meios para modificar esse cenário. Estudos como avaliação da mortalidade podem ajudar no direcionamento de esforços para melhoria da sobrevida e da qualidade de vida.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, mortalidade, asfixia, edema laríngeo, autópsia verbal, obstrução de vias aéreas superiores.

ABSTRACT

Hereditary Angioedema (HAE) is a rare disease that severely affects patients and their families worldwide. It has its origin in excessive local production of bradykinin, which binds to its receptors on the vascular endothelium, leading to angioedema. Consequently, patients present spontaneous edema of the skin and submucosa mainly on the face and limbs, abdominal pain crises, and laryngeal edema. The airways' involvement can be fatal due to the risk of asphyxiation.

This research aims to evaluate the HAE mortality in patients from a referral center in Brazil and their families. Other purposes were to describe the number of deaths that can be attributed to HAE in this population and how many patients had a previous diagnosis. Within this evaluation, assess the life span, characterize the crisis that leads to asphyxia, and factors related to the severity of the laryngeal edema crisis.

A cohort of 433 patients from 46 different families was characterized by performing pedigrees and interviews of its members. An observational study was performed with retrospective and prospective components. Detailed information on deaths in patients diagnosed or suspected of HAE was collected using the Brazilian Ministry of Health's Verbal Autopsy. Deaths were classified as due to laryngeal edema or other causes, and their characteristics were evaluated.

We analyzed 75 deaths in patients with typical symptoms of HAE. Only 10/75 (13.3%) of the deceased patients had a previous diagnosis. Asphyxia due to laryngeal edema occurred in 39/75 (52%), the highest cause of death even compared to all other reasons added together. The oldest death analyzed was in the 1950s, and ten deaths were observed in the last decade. Five asphyxia deaths were observed in previously diagnosed patients. Sixteen (41%) of the thirty-nine patients who suffered asphyxia did not seek medical help. The time from symptom onset to seeking medical attention had a median of 4 hours and Q1:Q3 of 2.75:9.75 hours. The time until death had a median of 8 hours and Q1:Q3 of 4.0:15.0 hours. In 23.1% of the cases, the original cause of death on the death certificate was allergy/anaphylaxis, and the reason was undefined in 17.9%. Patients who died from laryngeal edema had their life span reduced by 20 years on average compared to patients who died from other causes.

The evaluated population still shows a high mortality rate for the disease and a low number of diagnosed patients when observed patients with typical symptoms. HAE mortality is similar to the sum of the ten leading causes of death in the world. Actions such as increasing knowledge of the disease by health care teams, support for diagnosis, and expanding access to the developed treatments are the means to change this scenario. Studies such as mortality assessment can help in directing efforts to improve survival and quality of life.

Keywords: Hereditary angioedema; Asphyxia; Mortality; Laryngeal edema; Verbal autopsy; Upper airway obstruction

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo de Revisão	Pg
<i>Figure 1 – Flow diagram of study selection.</i>	28
<i>Figure 2 – World map with the countries where the studies were conducted.</i>	28
<i>Figure 3 – Number of patients and deaths per study and year of publication.</i>	29
Resultados	
Figura 1 – Fluxograma da Investigação dos Óbitos em AEH.	39
Figura 2 – Derivação da população estudada.	42
Figura 3 – Quantidade de óbitos por asfixia por família.	44
Figura 4 – Década de óbito dos pacientes falecidos por Edema Laríngeo.	44
Figura 5 – Tempo de evolução entre o início dos sintomas e a hospitalização.	45
Figura 6 – Tempo de evolução entre o início dos sintomas e o óbito.	46
Figura 7 – Causa de morte no Atestado de Óbito entre pacientes que faleceram por Edema Laríngeo.	49
Figura 8 – Comparação da idade de óbito dos pacientes que foram diagnosticados previamente com AEH entre os que faleceram por Outras Causas e por Edema Laríngeo.	50
Figura 9 – Comparação da idade de óbito dos pacientes cuja causa de morte foi edema laríngeo que foram diagnosticados com AEH após a autopsia verbal com os previamente diagnosticados.	50
Figura 10 – Comparação da idade de óbito dos pacientes que morreram por edema laríngeo com outras causas de óbito.	51

LISTA DE TABELAS

Artigo de Revisão

Table 1 – Study characteristic and epidemiological data from HAE deaths. 30

Table 2 – Compiled from result presented in the studies. 33

Resultados

Tabela 1 – Dados demográficos da população do estudo. 41

Tabela 2 – Dados demográficos dos óbitos investigados. 43

Tabela 3 - Comparação de diagnóstico prévio entre os grupos de Asfixia por Edema Laríngeo e Óbitos por Outras Causas. 43

Tabela 4 – Prevalência de sintomas durante as crises de AEH que evoluíram para óbito. 47

Tabela 5 - Comparação dos sintomas e tempo início dos sintomas até o óbito. 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRANGHE – Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário

AEH – Angioedema hereditário

AV – Autópsia verbal

AVC – Acidente vascular cerebral

C1-INH – Inibidor do C1 (*C1-Inhibitor*)

CTRDIP – Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infeto-Parasitárias

EII – Erros Inatos da Imunidade

EL – Edema laríngeo

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HAE – *Hereditary angioedema*

LE – *Laryngeal edema*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PFC – Plasma fresco congelado

Q1 – 1º Quartil

Q3 – 3º Quartil

SUMÁRIO

1.	Introdução	19
2.	Artigo de Revisão	21
3.	Justificativa	36
4.	Objetivos	36
4.1.	Objetivo Geral	36
4.2.	Objetivos Específicos	36
5.	Materiais e Métodos	37
5.1.	Desenho do Estudo	37
5.2.	População Estudada	37
5.3.	Critérios de Inclusão	37
5.4.	Critérios de Exclusão	37
5.5.	Técnica e Instrumentos de Coleta	38
5.6.	Nota Explicativa	40
5.7.	Análise Estatística	40
5.8.	Aspectos Éticos	40
6.	Resultados	41
6.1.	População Estudada	41
6.2.	Dados Demográficos	42
6.3.	Resultados da Análise dos Óbitos	43
6.4.	Avaliação dos Óbitos por Edema Laríngeo	44
7.	Discussão	51
8.	Conclusão	54
9.	Bibliografia	56
10.	Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido	58
11.	Anexo 2 – Autópsia Verbal	61
12.	Anexo 3 – Artigo Original	68

1. Introdução

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença rara e global que afeta gravemente os pacientes e seus familiares. Tem prevalência estimada de 1:50.000¹ e caráter hereditário autossômico dominante. A doença é causada por produção local excessiva de bradicinina que, ligada ao seu receptor B2 das células endoteliais, induz o angioedema^{1,2}. Como consequência, os pacientes apresentam crises recorrentes de edema de pele e submucosa de vários órgãos^{2,3}. Em caso de acometimento das vias aéreas superiores, existe o risco de asfixia por edema laríngeo⁴.

A doença foi descrita em 1882 por Heinrich Quincke⁵. Em 1888, William Osler retratou o seu caráter hereditário e expôs casos da família descrita que faleceram devido ao AEH, explicitando a letalidade da doença^{5,6}. O edema laríngeo é considerado um evento raro nos pacientes com AEH quando comparado aos edemas em outros sítios. Um a cada 125 episódios acomete a via aérea superior⁷. No entanto, mais de 50% dos pacientes apresentam pelo menos um ataque laríngeo durante a vida⁸, além de ser a característica mais dramática da doença devido à ameaça de morte por asfixia^{7,4,9}. A asfixia por edema laríngeo (EL) é a maior causa de morte nesses pacientes^{9,10,11} e, mais recentemente, foi considerada a única causa de morte atribuível ao AEH¹².

As manifestações clínicas mais comuns da doença são edemas assimétricos, desfigurantes e não pruriginosos, principalmente de membros e face, dor e edema abdominal, edema de genitália, orofaringe e laringe^{2,3,8}. O angioedema sem urticária é uma das características mais marcantes do AEH, mas uma parcela dos pacientes pode apresentar eritema marginado ou mosqueteamento cutâneo⁴. As crises apresentam melhora espontânea e duram em torno de 48 a 72 horas. Não há resposta ao tratamento com anti-histamínicos, corticoides ou epinefrina, já que não há mecanismo histaminérgico envolvido no AEH⁴. Os fatores desencadeantes mais frequentemente relatados são estresse, trauma, uso de estrogênio, procedimentos dentários e médicos, como endoscopia digestiva alta².

São descritas diferentes formas de AEH: AEH com deficiência do Inibidor de C1 (da sigla em inglês C1-INH), anteriormente conhecido como AEH tipo 1; AEH com disfunção do C1-INH, ou AEH tipo 2; e AEH sem alteração do C1-INH. Nesse último são conhecidas algumas mutações como nos genes do fator XII, da angiopoietina-1, do plasminogênio e da cadeia pesada do cininogênio-1, além da existência de mutações ainda não descritas¹.

A fisiopatologia da doença começou a ser compreendida na década de 60 com a identificação da deficiência do C1-INH nesses pacientes^{5,13}. Inicialmente, essa deficiência era associada apenas com uma ativação excessiva do sistema complemento. A complexidade da fisiopatologia foi melhor elucidada e, atualmente, entende-se que o C1-INH regula múltiplas proteases que envolvem o sistema complemento, o sistema de contato e as vias da coagulação e de fibrinólise³. O sistema de contato é ativado pela deficiência do C1-INH que leva à produção excessiva de bradicinina¹⁴. A ligação da bradicinina aos seus receptores B2 do endotélio vascular resulta em interferência nas junções endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular e induzindo o angioedema^{13,15}. A bradicinina também é responsável por outros mecanismos como contração do citoesqueleto e aumento dos poros entre as células endoteliais¹³. Possivelmente, também há estimulação do receptor B1 da bradicinina pelo comprometimento direto do receptor B2, o que ajudaria na longa duração dos episódios de angioedema^{2,13,15}. Nos pacientes com C1-INH normal, os mecanismos responsáveis pelo edema não são tão claros, mas também infere-se que haja uma ativação exagerada do sistema de contato por diferentes mecanismos e o envolvimento da bradicinina na maioria deles².

Com a compreensão progressiva da doença, houve aprimoramento das opções terapêuticas disponíveis para o AEH. Desde 1973, quando o C1-INH derivado de plasma se tornou disponível, o número de mortes por AEH tem reduzido. No momento atual, os mecanismos de tratamento incluem infusão do C1-INH, inibição do sistema de contato pelo bloqueio da função dos componentes do sistema cinina-caliceína, inibição do sistema fibrinolítico e inibição da função da bradicinina¹⁶. A maior parte dessas drogas tornou-se disponível nos últimos 15 anos, melhorando a qualidade de vida e reduzindo os riscos de angioedema nesses pacientes. Entretanto, apenas alguns países têm acesso a essas terapias, principalmente devido aos altos custos. Nos países em desenvolvimento, as principais medicações utilizadas na profilaxia do AEH ainda são andrógenos atenuados, que aumentam a síntese hepática do C1-INH, e os agentes anti-fibrinolíticos.

Foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de avaliar a mortalidade mundial do AEH ao longo dos anos. Como resultado, foi escrito um artigo de revisão, publicado na revista *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08897-8>. O artigo na íntegra encontra-se a seguir.

2. Artigo de Revisão

The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide - A Review of the Real-World Data Literature

Fernanda Gontijo Minafra¹, Tiffany Rafaely Gonçalves², Thaís Martins Alves², Jorge Andrade Pinto¹

¹ Department of Pediatrics, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² Medical Undergraduate Student, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Keywords: Hereditary angioedema, C1 inhibitor deficiency, Mortality, Laryngeal edema, asphyxiation.

Abstract

This study aims to review the global mortality secondary to laryngeal edema in patients diagnosed with Hereditary Angioedema and their relatives over the years, as well as to describe epidemiological and clinical findings associated with this outcome. An extensive search of the literature was made in PubMed, Scopus, and Embase to identify mortality rates secondary to laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. The search was carried out in September of 2020 and in April of 2021 and keywords based on the MeSH terms were searched in three databases. The filter of language was used for finding only articles in English, and there was no limit to the year of publication. A total of twenty-three articles fulfilled the inclusion criteria for review and data extraction. The analyzed studies included 3,292 patients and 411 deaths from asphyxia due to laryngeal edema. One hundred and three deaths in close relatives were described as secondary to the same cause. The main findings were summarized in tables: year and place of publication, the number of patients and deaths from laryngeal edema, patients previously diagnosed, and death age. Death rates from laryngeal edema had an average of one death for every 20 patients. Eight studies reported deaths in relatives. For every 7.4 patients in these studies, one relative died. The percentage among deaths in general associated with laryngeal edema was evaluated in three studies (32.7%, 44.4% and 56%). The high

frequency of this outcome suggests that deaths still occur, and improvement of Hereditary Angioedema treatment still a need to be met.

Main Text

Introduction

Hereditary Angioedema (HAE) is characterized by excessive local production of bradykinin resulting in an increased vascular permeability[1]. It is clinically presented by self-limited attacks of edema in various organs as abdominal pain and mucous and subcutaneous tissues swellings, including upper airway obstruction[2][3].

The first family with HAE described in the literature, by Willian Osler, in 1888 had already suffered the loss of two family members due to laryngeal edema (LE)[4]. The high morbidity and mortality of this disease are cited in the great majority of the papers that assess HAE. However, when analyzed the origin of the data, these papers generally refer to the same few articles that evaluated the lethality of asphyxiation by laryngeal edema in HAE [2][5][6][7].

More than 50% of the patients experience at least one laryngeal attack over the lifetime[6]. Although considered a rare event, the most relevant and dramatic feature of HAE is the threat of LE that can occur unexpectedly, leading to asphyxiation and death [8][9][10]. The upper airway obstruction is usually a result of laryngeal edema, and it's the major cause of death in these patients [10][11][12]. In 2012, Bork noted that the only cause of death attributable to HAE due to C1 inhibitor deficiency was asphyxiation [3].

In 1962, Landerman showed that in 358 patients, 92 had suffered LE and asphyxiated. It represented 77% of the deaths between these patients [13]. The literature estimates mortality rates between 25 to 50%[5][8][9][14][15]. In the last 30 years, a decline in HAE deaths is observed [14]. However, high mortality rates still occur, most part in middle-income countries [9].

This study aims to perform an extensive review of the literature that assesses the global mortality from laryngeal edema in patients diagnosed with HAE and their relatives over the years. The data collected was used to compare death rates between diagnosed and undiagnosed patients and to describe epidemiological and clinical findings associated with this outcome.

Methods

Search strategy

Three independent authors performed a search in three different Databases (PubMed, Embase, and Scopus) in September of 2020 and in April of 2021. The authors used the Medical Subject Headings (MeSH) terms at Pubmed to decide the best descriptors for the research. The terms used were: (“Hereditary Angioedema” OR “Hereditary Angioneurotic Edema” OR “Hereditary Angio Oedema” OR “C1 Inhibitor Deficiency”) AND (“Death Rate” OR “Survival” OR “Mortality” OR “Laryngeal Edema” or “Asphyxia” OR “Fatality” OR “Suffocation” OR “Airway Obstruction”). The language filter was “English”. They were searched in Title/abstract in Pubmed and Title/Abstract/Keywords in Embase and Scopus. There were not used limits of the year of publication. The results were exported to Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>) to expedite the initial screening of the articles.

Study selection

One of the authors analyzed the potential articles based on titles and abstracts. All the studies that appeared to meet the inclusion criteria were selected for full article assessment. Three of the authors, independently, decided on the definitive inclusion of the articles by reviewing the texts. There was no conflict between the authors’ selections. One of the studies evaluates deaths among angioedema and urticaria overall, the authors selected the data of this article concerning HAE only.

Inclusion criteria

Parameters used to determine whether a study was suitable for this review:

- Population: patients with the diagnosis of HAE or their relatives with a suggestive history of the disease.
- The article should describe or evaluate mortality in the case reports or among the studied population.
- Study design: systematic reviews, retrospective and prospective observational cohort studies, cross-sectional or case series, and case reports.

Exclusion criteria

Studies evaluating other diseases than HAE as acquired angioedema, urticaria, and angiotensin-converting enzyme related angioedema or studies presenting no death between the studied population, or their relatives were excluded.

Data extraction

One of the authors extracted data from the selected studies (full-articles and letters to the editor) and included the findings in Table 1. Two of the authors reviewed the studies and crossed the information to Table 1 to avoid any errors in data extraction. Data extracted consist of:

- Study identification: First author, publication year, country, and type of study.
- Number of patients included in the study, number of deaths from laryngeal edema, and age of death.
- Number of families in the study and number of families that suffered losses from HAE.

Table 2 was elaborated with the comparable data between studies. The case report describing only one patient and no relatives was not included. If needed, the authors reassessed full texts for details. The data presented in Table 2 are:

- Period of the study.
- Time between the onset of the symptoms and death.
- Percentage among deaths associated with laryngeal edema.
- Death rates from laryngeal edema in the populations.
- Death rates between relatives.

Results

We found 252 articles in Pubmed, 489 in Embase, and one in Scopus (Fig 1). All 742 papers were evaluated at Rayyan. First, we looked for duplicates and found 233 duplicated studies. The 509 remaining articles were assessed by title and abstract. 464 were excluded in the first evaluation (386 did not cover or rated the mortality, and 78 studied other diseases than HAE, as acquired angioedema or evaluated death from other causes).

Forty-five articles were selected for full-text analysis. Five of them were excluded for not evaluating deaths caused by HAE and 17 for being abstracts only. Of the 23 remaining articles, 1 was a letter to the editor and 22 full articles. This study included these 23 articles, described in Table 1. One article was a systematic review, and the others were observational studies or case reports. The selected articles were from 1977 to 2021.

We assessed articles from Brazil (1), China (1), Denmark (1), Finland (1), Germany (4), India (1), Iran (1), Italy (1), Japan (1), Netherlands (1), Poland (1), Romania (2), South Africa (1), Switzerland (1), Taiwan (2), Turkey (1) and United States of America (2) (Fig. 2). Eleven of these countries are in the high-income group, six in the middle-income group, and none is a low-income country.

A total of 3,292 patients were evaluated in these studies. Four hundred and eleven of them suffered laryngeal edema and died from asphyxiation. An additional 103 relatives were described as dead from the same cause. Figure 3 presents the number of patients and losses in each study by the year of publication.

In one of the studies, there was no death among the patients, but 29% of them reported death from laryngeal edema in relatives [16]. The Denmark study cited that beyond the known deaths from HAE, three families experienced unexpected, sudden deaths [17]. Thirteen reviewed studies concluded that 32 (20.2%) of 158 deaths occurred in patients with a previous HAE diagnosis. Table 2 presents the data comparable between the studies.

An American-reviewed study evaluated deaths from angioedema, including urticaria, from 1979-2010 [18]. The authors found that 1,436 death certificates listed angioedema as a contributory cause but not specified HAE. Six hundred deaths were associated with HAE from 1999 to 2010. In 45% of these patients, HAE was the underlying cause of death. In one hundred of these deaths, angioedema and asphyxiation were reported. This study design is significantly different from the others. Its data are presented in table 1 but have not been compared with the other studies.

Discussion

Laryngeal edema is considered a rare event in patients with Hereditary Angioedema. However, since the first description of the disease, the literature review highlighted the importance of this clinical manifestation that causes asphyxiation.

The time between symptoms onset and death varied widely, but as seen in the literature, usually its development takes hours [8]. It evidences that patients with laryngeal edema, except in rare cases, have sufficient time to receive medical assistance and emergency procedures. Independent of the characteristic of the LE evolution, every edema involving upper airways should be treated as a medical emergency. Most of the deaths occurred in young adults. The youngest patient who suffered asphyxia was a 9-year-old boy[3][12].

The HAE can be thought of in undiagnosed patients as the symptoms are quite pathognomonic of this disease: self-limited edema of mucous and subcutaneous tissues, the autosomal pattern of inheritance, and relatives with typical biochemical changes [7] or known mutations. Undiagnosed patients are at greater risk of asphyxiation when compared with patients previously diagnosed. Even though, thirteen of the studies demonstrated that, even in patients with known HAE, deaths still occur.

Four of the six more recent studies came from middle-income countries and were published in the last five years. It may alert that deaths still occur in places with limited access to appropriate diagnosis and therapies. The inadequate medical assistance could lead to a lower chance of changing the natural history of this disease and increase mortality.

The growing knowledge about the disease has improved the therapeutic options in HAE. Since 1973, when C1-inhibitor (C1-INH) concentrates derived from plasma has become available, the number of deaths from laryngeal edema has dropped significantly. Currently, treatment mechanisms include supplementing C1-INH; inhibiting the activation of the contact system, blocking the production and function of kallikrein-kinin system components; inhibiting the fibrinolytic system; and inhibiting the bradykinin function[1]. These drugs have become available, mostly, in the last 15 years, improving quality of life and reducing risks of angioedema in these patients. However, only few countries have access to these therapies, mostly because of their costs. These treatments limitations are possibly some of the reasons for the current deaths in middle and low-income countries.

The authors emphasize factors associated with greater risk of an unfavorable outcome: not knowing the HAE diagnosis, young adult age, dental procedures, endoscopy or intubation, absence of long-term prophylaxis when indicated, and lack of knowledge about HAE by patients and emergencies physicians. The risk of an unfavorable outcome increases when diagnosed patients are not sufficiently informed about the HAE emergencies.

Limitations of the study

Hereditary Angioedema is considered a rare disease, and there is a limited number of epidemiological studies and reduced evidence-based knowledge about the disease. One limitation of this review is that most of the studies analyzed were observational, case

reports, or case series. Most of them were retrospective. However, the review highlighted the relevance of HAE mortality, even in the last decade. Other limitation is that the authors selected only articles that described deaths and it may not represent cohort with more begin courses or places with more specific treatment available.

Conclusions

Patients' educational strategies and diagnostic incentive programs can be lifesaving by preventing situations that evolves to LE. The authors suggest further epidemiologic studies about HAE are necessary, and they should follow the STROBE initiative standard. Increases in evidence-based knowledge will help to expand awareness. Another crucial point is to broaden access to new and specific treatment to HAE, thus reducing the risk of asphyxiation, number, and severity of attacks. Diffusion of knowledge and access to treatment are key points for reduce mortality and health inequalities.

Explanatory Note

Rayyan is a tool designed to facilitate the screening process on systematic reviews and other literature review projects. It is a free website app and helps researchers in this part of the process and enables the authors to collaborate on projects to suggest articles inclusion or not at the review.

The STROBE Initiative has the aim of **Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology**. It is an international, collaborative initiative of epidemiologists, methodologists, statisticians, researchers, and journal editors involved in the conduct and dissemination of observational studies.

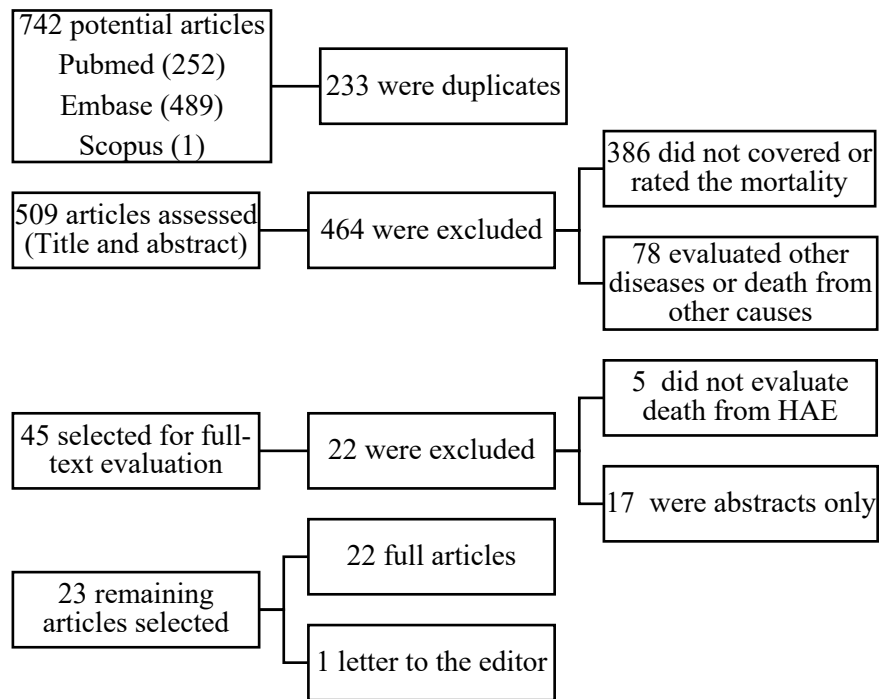


Figure 1 – Flow diagram of study selection. Initial 742 articles from three different databases. The reasons for exclusion are shown, and also the flow until the remaining 23 articles selected for this review.

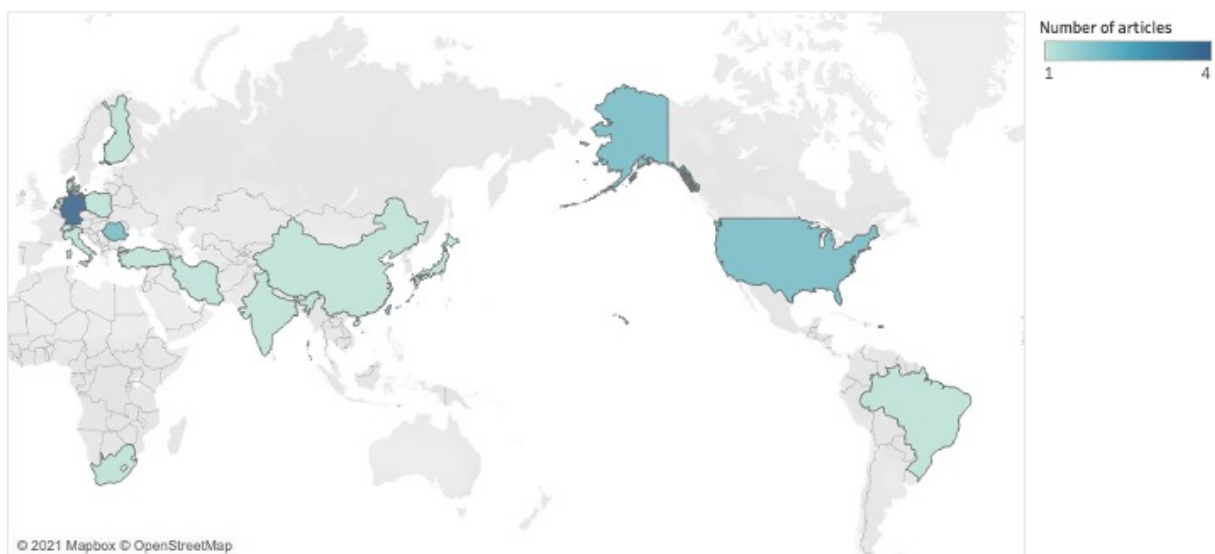


Figure 2 – World map with the countries where the studies were conducted. The colors show how many papers were published in each country, from light green (one article) to dark green (four articles).

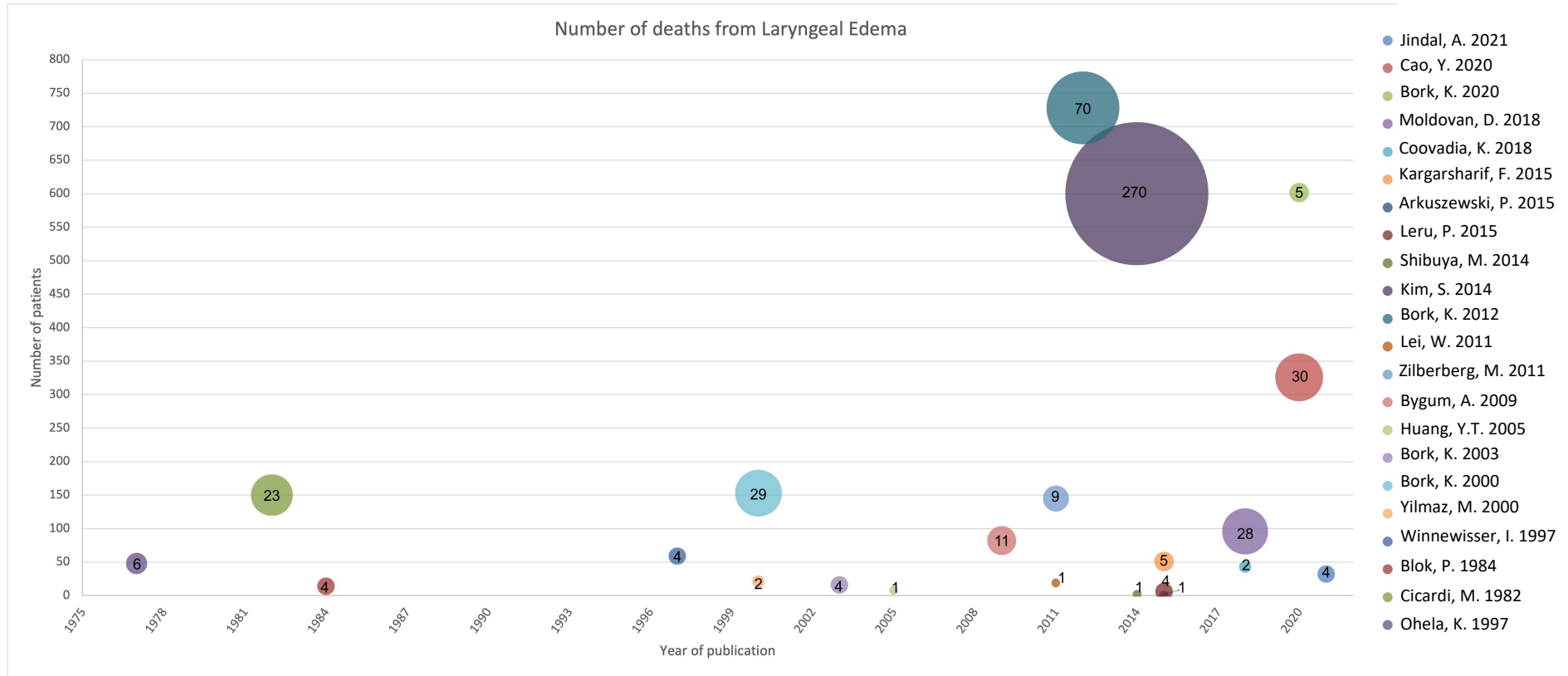


Figure 3 – Number of patients and deaths per study and year of publication. The horizontal axis shows the years of publication, and the vertical axis shows the number of patients of the articles selected for the review. The size of the circles and number inside represent the number of deaths described in each study.

Table 1 – Study characteristic and epidemiological data from HAE deaths.

Study ID	Year of publication	Country	Study design	Period of study	N° of patients	N° of deaths from laryngeal edema	Previous HAE diagnosis before death	Ages of death	N° of families	N° of patients or families that suffered losses from HAE
Jindal, A.K., et al. [19]	2021	India	Observational cohort study	1996 – 2019 (23 years)	32	1 between the patients + 3 relatives	1	nr	23	nr
Bork, K, et at. [20]	2020	Germany	Systematic review	2006 – 2020 (15 years)	602	5	5	nr	220	3 families
Cao, Y. et al.[21]	2020	China	Observational cohort study	1983 – 2017 (34 years)	326	30 relatives	nr	Mean of 46 years	94	nr
Barbosa, A.A. et al.[16]	2019	Brazil	Observational, sectional cohort study	nr	90	No deaths between the patients	nr	nr	nr	29% of the patients had family history of deaths
Moldovan, D. et al.[22]	2018	Romania	Observational cohort study	2006 – 2018 (12 years)	96	4 between the patients + 24 relatives	3	11, 42, 52 and 59 years	4	nr
Coovadia, K. M. et al.[23]	2018	South Africa	Retrospective descriptive cohort study	2010 – 2015 (5 years)	43	2	2	nr	12	nr
Kargarsharif, F. et al.[24]	2015	Iran	Observational cohort study	2006 – 2014 (8 years)	51	2 between the patients + 3 relatives	2	27 and 29 years	32	5 families

Arkuszewski, P. et al.[25]	2015	Poland	Case Report	nr	1	1	1	28 years	1	1
Leru, P.M. et al.[26]	2015	Romania	Case Report	nr	6	1 between the patients + 3 relatives	1	11, 35, 40 and 65 years	1	1
Shibyua, M. et al.[27]	2014	Japan	Case Report	nr	2	1	1	25 years	1	1
Kim, S.J. et al.[18]	2014	USA	Retrospective descriptive cohort study	1999 – 2010 (11 years)	600 deaths in patients with HAE	270 deaths from HAE	nr	nr	nr	nr
Bork, K. et al.[3]	2012	Germany	Observational cohort study	nr	728	70	7	9 – 78 years (40.8 +- 13.5)	182	56 families
Lei, W.T. et al.[28]	2011	Taiwan	Retrospective descriptive cohort study	2003 – 2011 (8 years)	19	1	1	nr	4	1 family
Ziberberg, M.D. et al.[29]	2011	USA	Retrospective descriptive cohort study	2004 – 2007 (3 years)	145	9	nr	nr	nr	nr
Bygum, A.[17]	2009	Denmark	Observational cohort study	2001 – 2008 (8 years)	82	11 relatives	nr	nr	26	5 families
Huang, Y.T. et al.[30]	2005	Taiwan	Observational cohort study	nr	8	1	nr	30 years	1	1 family

Bork, K. et al.[15]	2003	Germany	Case report	nr	16	4	1	27, 30, 32 and 46 years	4	4 families
Bork, K. et al.[12]	2000	Germany	Retrospective descriptive cohort study	1990 – 2000 (10 years)	153	6 between the patients + 23 relatives	3	9 -78 (39)	46	15 families
Yilmaz, M. et al.[31]	2000	Turkey	Case Report	nr	21	2	nr	0	1	1 family
Winnewisser, I. et al.[32]	1997	Switzerland	Observational cohort study	nr	59	4	nr	nr	2	2 families
Blok, P.H.H.M. et al.[33]	1984	Netherlands	Observational cohort study	nr	14	4	4	nr	1	1 family
Cicardi, M. et al. [7]	1982	Italy	Observational cohort study	1977 – 1982 (5 years)	150	23	nr	nr	31	nr
Ohela, K.[34]	1977	Finland	Observational cohort study	1969 – 1975 (6 years)	48	6 relatives	0	29 – 49 years	7	3 families

Table 2 – Compiled from result presented in the studies

Analyzed data	Number of studies that assessed the data	Result
Period of the study	13	Minimum of 3 years, maximum of 34, and mean 12.9 years of follow up.
Time between onset of symptoms and death	6	10 min to more than 24 hours.
Percentage among deaths in general associated with laryngeal edema	3	32.7%, 44.4% and 56%.
Death rates from laryngeal edema in the populations	18	Average of 1 death every 20 patients. Minimum of 1/120 and maximum of 1/2 patients.
Deaths in relatives	8	1 death in relatives for every 2 patients in the study to 1 death for every 17 patients, with a mean of 1 for every 7.4 patients.

References

1. Bork K (2016) A Decade of Change: Recent Developments in Pharmacotherapy of Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol* 51:183–192. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8544-9>
2. Maurer M Magerl M, Ansotejui I et al (2018) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* 11:1–20. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0180-1>
3. Bork K, Hardt J, and Witzke G (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130:692–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>
4. Osler W (1888) Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci* 95:362–367.
5. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV et al (2018) Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clin (Sao Paulo)* 73:e310. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e310>

6. Bork K, Meng G, Staubach P, and Hardt J (2006) Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 119:267–274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>
7. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, and Agostoni A (1982) Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 284:2–9. <https://doi.org/10.1097/00000441-198207000-00001>
8. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, and Ressel N (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 163:1229–1235. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.10.1229>
9. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley K et al (2004) Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 114:S51–S131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
10. Bork K and Ressel N (2003) Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 29:235–238. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.007>
11. Bork K and Barnstedt SE (2001) Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 161:714–718. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.5.714>
12. Bork k, Siedlecki K, Bosch S, Schöpf R, and Kreuz W (2000) Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 75:349–354. <https://doi.org/10.4065/75.4.349>
13. Landerman N (1962) Hereditary Angioneurotic Edema I. Case Reports and Review of the Literature 33:316–329. [https://doi.org/10.1016/0021-8707\(62\)90031-x](https://doi.org/10.1016/0021-8707(62)90031-x)
14. Agostoni A and Cicardi M (1992) Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:206–215. <https://dx.doi.org/10.1097/00005792-199207000-00003>
15. Bork K and Barnstedt SE (2003) Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 134:1088–1094. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0323>
16. Barbosa AA, Martins RO, Martins R, and A. S. Grumach AS (2019) Assessment on hereditary angioedema burden of illness in Brazil: A patient perspective. *Allergy Asthma Proc* 40:193–197. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4207>
17. Bygum A (2009) Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *Br J Dermatol* 161:1153–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>
18. Kim JS, Brooks JC, Sheikh J, Kaplan MS, and Goldberg BJ (2014) Angioedema deaths in the United States, 1979-2010. *Ann Allergy Asthma Immunol* 113:630–634. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.09.003>
19. Jindal AK, Rawat A, Kaur A et al (2021) Novel SERPING1 gene mutations and clinical experience of type 1 hereditary angioedema from North India. *Pediatr Allergy Immunol* 32:599–611. <https://doi.org/10.1111/pai.13420>
20. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, and Hardt J (2020) Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 15:289. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
21. Cao Y, Liu S, and Zhi Y (2020) The natural course of hereditary angioedema in

- a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis* 15:257. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01526-1>
22. Moldovan D, Bara N, Nădășan V, Gábos G, and Mihály E (2018) Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. *Case Rep Emerg Med* 2018:1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/6363787>
 23. Coovadia KM, Chothia MY, Baker SG, Peter JG, and Potter PC (2018) Hereditary angio-oedema in the western Cape province, South Africa. *S Afr Med J* 108:283–290. <https://doi.org/10.7196/samj.2017.v108i4.12823>
 24. Kargarsharif F, Mehranmehr N, Fard SZ et al (2015) Type I and Type II Hereditary Angioedema: Clinical and Laboratory Findings in Iranian Patients. *Arch Iran Med* 18:425–429.
 25. Arkuszewski P, Meissner E, and Szram S (2015) Death due to obstruction of the upper airways caused by edema of the laryngeal mucosa in the course of hereditary angioedema. *Forensic Sci Int* 254:e22–e24. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.07.025>
 26. Leru PM, and Baicus C (2015) Medical-legal aspects of hereditary angioedema complicated with severe laryngeal attack and fatal outcome: Case report. *Rom J Leg Med* 23:261–264. <https://doi.org/10.4323/rjlm.2015.261>
 27. Shibuya M, Takahashi N, Yabe M, Iwamoto K, and Hide M (2014) Hereditary angioedema as the cause of death from asphyxia: postmortem computed tomography study. *Allergol Int* 63:493–494. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-le-0655>
 28. Lei W-T, Shyur S-D, Huang L-H, Kao Y-H, and Lo C-Y (2011) Type I hereditary angioedema in Taiwan - clinical, biological features and genetic study. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 29:327–331.
 29. Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T, and Tillotson G (2011) Descriptive epidemiology of hereditary angioedema hospitalizations in the United States, 2004-2007. *Allergy asthma Proc* 32:248–254. <https://doi.org/10.2500/aap.2011.32.3452>
 30. Huang Y-T, Lin Y-T, Wu H-L et al (2005) Hereditary angioedema: A family study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 23:227–233.
 31. Yilmaz M, Kendirli SG, Altıntaş D, and Bingöl G (2000) Hereditary angioedema: case report of a family. *Turk J Pediatr* 42:230–233, 2000.
 32. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, and Burgi H (1997) Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 241:39–46. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.76893000.x>
 33. Block PHHM, and Baarsma EA (1984) Hereditary Angio-Edema (HAE). *J Laryngol Otol* 98:59–63. <https://doi.org/10.1017/s0022215100146183>
 34. Ohela K (1977) Hereditary angioneurotic oedema in Finland. Clinical, immunological and genealogical studies. *Acta Med Scan*.

3. Justificativa

O Brasil é referência mundial no estudo do AEH. No entanto, observamos uma desproporção entre o número esperado de casos e os pacientes diagnosticados. Segundo dados do IBGE, de novembro de 2021, o Brasil tem uma estimativa populacional de quase 214.000.000 de pessoas¹⁷. Pela prevalência descrita da doença¹, seriam esperados entre 4.000 e 20.000 pacientes com Angioedema Hereditário em todo país, sendo até 2.000 casos apenas em Minas Gerais. A Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário (ABRANGHE) tem hoje o registro de 1.679 pacientes em todo o país¹⁸. A discrepância entre os números acima é uma evidência do desconhecimento da doença que pode ser fatal em grande parte dos pacientes.

Não há conhecimento no país sobre o real número de pacientes com AEH e qual o número de mortes pode ser atribuído à doença. Ainda é necessário avaliar se o número de óbitos é maior na população não diagnosticada e se o diagnóstico precoce poderia evitar esse desfecho. Há ainda a necessidade de observar quais sintomas precedem o angioedema de laringe que leva à asfixia, assim como o tempo médio de evolução entre o início dos sintomas até o desfecho fatal.

A construção dessa pesquisa teve origem no atendimento dos pacientes com Angioedema Hereditário. A queixa de perda de parentes para doença é trazida constantemente e motivo de angústia mesmo após o início do tratamento. Além de inúmeros relatos de óbitos por causas desconhecidas nessas famílias. Durante um seminário da especialidade, foi colocada a carência dessa investigação na nossa população. Essa demanda resultou no trabalho que se segue.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Avaliar a mortalidade do Angioedema Hereditário nos pacientes acompanhados no Ambulatório de Erros Inatos da Imunidade (EII) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e em seus familiares.

4.2. Objetivos Específicos

. Descrever o número de mortes que pode ser atribuído ao Angioedema Hereditário nos pacientes diagnosticados e em seus familiares.

. Descrever o número de mortes atribuídas ao AEH retrospectivamente, em pacientes sem diagnóstico prévio.

- . Descrever o tempo de vida nos diferentes grupos: pacientes previamente diagnosticados ou não com AEH e de acordo com as causas de morte.

- . Descrever a asfixia por crise de angioedema de laringe com tempo de evolução e sintomas prodrômicos.

- . Descrever possíveis fatores relacionados à gravidade da crise de EL em pacientes com AEH.

5. Materiais e Métodos

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo coorte observacional com componente retrospectivo e prospectivo.

5.2. População estudada

O ambulatório de Erros Inatos da Imunidade do HC-UFMG funciona no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-parasitárias (CTRDIP), órgão vinculado à Faculdade de Medicina da UFMG e à Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Além de ser pioneira, é a maior instituição para tratamento de erros inatos da imunidade em Minas Gerais. Esse ambulatório é referência para o diagnóstico e assistência de pacientes com AEH, sendo um dos maiores centros do Brasil com casuística de, aproximadamente, 200 pacientes.

5.3. Critérios de Inclusão

- . Pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário, acompanhados pelo serviço de imunologia do HC-UFMG.

- . Familiares dos pacientes citados acima, que tinham história clínica sugestiva de AEH e tenham evoluído para óbito por asfixia ou por outras causas.

- . Assinatura de termo de consentimento de forma livre e esclarecida (Anexo 1).

- . O entrevistado deve ter acima de 18 anos.

- . Os óbitos em investigação podem ter ocorrido em qualquer faixa etária.

5.4. Critérios de Exclusão

- . Pacientes ou familiares que, ao longo do acompanhamento, foram considerados portadores de outras patologias.

- . Recusa dos pacientes ou responsáveis legais em assinar o termo de consentimento.

5.5. Técnica e Instrumentos de Coleta

A série de pacientes acompanhados no Ambulatório de EII do Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de AEH foi diferenciada entre casos isolados e casos com familiares afetados. Os pacientes foram organizados de acordo com os *clusters* familiares, entrevistados dois ou mais membros e elaborado o heredograma de cada família descrevendo: número de membros, número de pacientes com AEH (diagnosticados ou não) e óbitos. Os dados foram colhidos de agosto de 2019 a dezembro de 2020. O fluxo da coleta de dados encontra-se explicitado na Figura 1.

O limite de obtenção de dados dos óbitos foi a geração anterior ou posterior a do entrevistado para minimizar o viés de memória. O entrevistado deveria ter mais de 18 anos, sendo que não houve limite superior de idade. Sobre os pacientes que foram a óbito cujas mortes foram avaliadas, não houve limite inferior ou superior de idade.

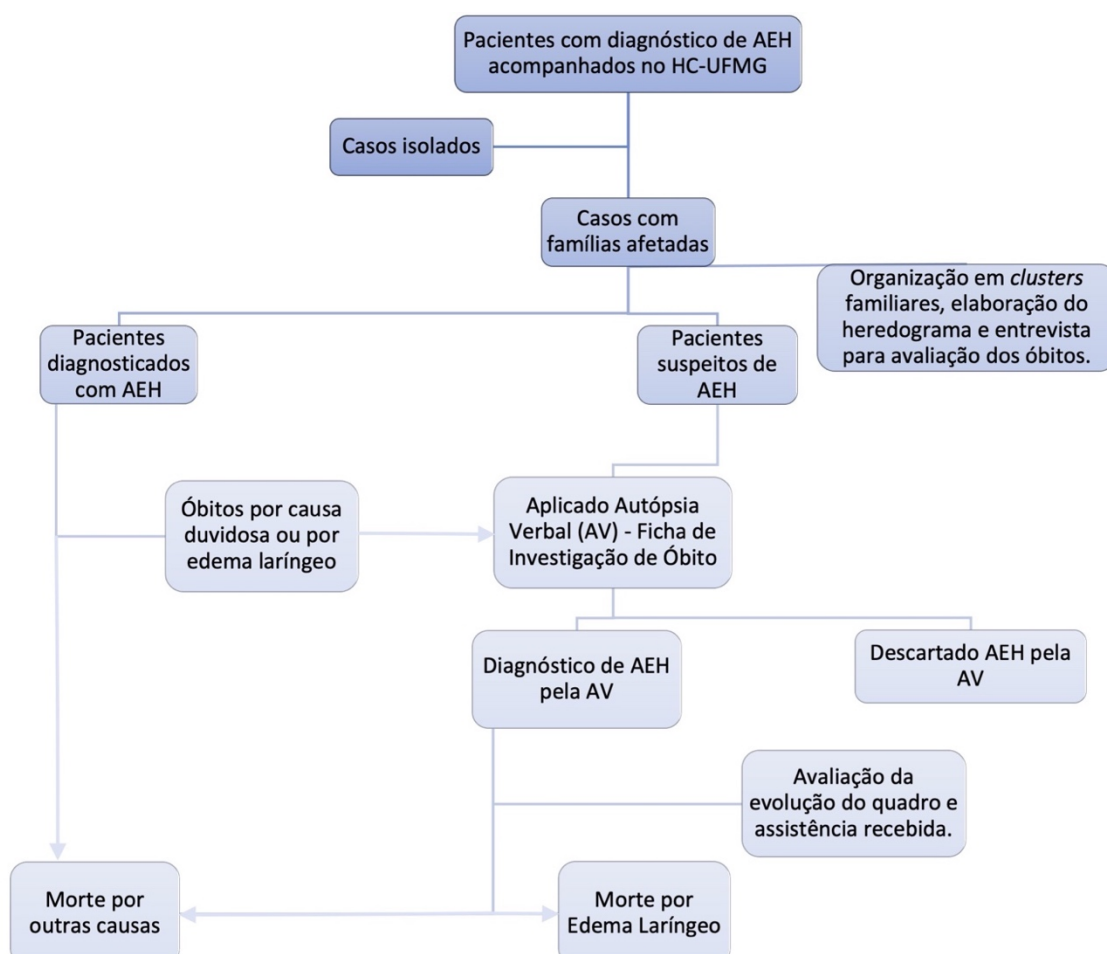
Em caso de óbito em paciente com suspeição de AEH, era aplicada a Autópsia Verbal (AV) (Anexo 2). A AV é um instrumento validado do Ministério da Saúde que permite orientar e organizar a coleta de dados sobre óbitos com causa mal definida. No instrumento, foram selecionadas características que, juntamente à história familiar, permitiram determinar se o paciente tinha ou não AEH e, também, qual foi a causa do óbito. As características selecionadas na AV que sugeriam o diagnóstico de AEH e a asfixia por edema laríngeo foram:

- “Breve histórico da doença ou situação que levou à morte nas palavras do(a) entrevistado(a)”
- “Breve relato sobre as condições de vida e antecedentes de saúde do(a) falecido(a) e antecedentes familiares”
- “Teve falta de ar?” (e suas características)
- “Teve dores de barriga/cólicas?” (e suas características)
- “Teve algum inchaço?” (e suas características)
- “Serviços de saúde e tratamento recebidos”

Após as entrevistas, os pacientes foram classificados como “confirmado ou descartado” AEH. Os diagnosticados com AEH pela AV foram classificados como óbito por outras causas ou óbito por EL. Para ser caracterizado como óbito por EL, o paciente deveria pertencer a uma família com, no mínimo, um paciente comprovadamente diagnosticado com AEH, ter história prévia sugestiva da doença e a história do óbito ser sugestiva de asfixia. O paciente também não poderia ter outra doença ou quadro que justificasse a morte por asfixia.

Nos pacientes previamente diagnosticados com AEH, mortes claramente não relacionadas ao AEH foram classificadas como Óbitos por Outras Causas. Nos casos de mortes que poderiam ter sido causadas por asfixia ou de causa duvidosa, foi aplicada a AV com objetivo de entender a evolução do quadro que levou ao óbito e a assistência médica recebida. De acordo com a evolução clínica descrita, os pacientes também foram classificados como óbito por outras causas ou óbito por EL.

Figura 1 – Fluxograma da Investigação dos Óbitos em AEH



Dentro da população caracterizada com AEH, foram descritos os números de óbitos por asfixia e por outras causas. Em cada um desses grupos, foi avaliada a idade da morte e a quantidade de pacientes com diagnóstico prévio. Para avaliação do edema de laringe levando a asfixia, foram avaliados dados como local da morte, tempo entre início dos sintomas e óbito, possíveis sintomas associados e tratamentos recebidos.

5.6. Nota Explicativa

A fase dessa pesquisa que envolveu a busca de cada família, elaboração dos heredogramas e a execução das entrevistas foi uma vivência enriquecedora. Inicialmente, foi buscado o membro da família que era mais ativo no tratamento e mais próximo da equipe médica. Com o heredograma inicial, eram indispensáveis mais entrevistas, para completar o mesmo e conhecer cada membro. A identificação de cada membro, saber quem tinha sintomas típicos de AEH, quais tinham diagnóstico e quais já haviam falecido foram partes dessa etapa.

Em uma mesma família, foi necessário entrevistar 6 diferentes membros já que apresentava 32 pessoas com sintomas da doença. Uma cidade do interior de Minas Gerais, com apenas 20.000 habitantes, originou 5 diferentes famílias pelo tamanho das mesmas e pela impossibilidade de encontrar o ancestral comum. Em algumas dessas, foram descritas 6 diferentes gerações.

As maiores fragilidades envolviam casos que não eram possíveis de ser investigados como um óbito de um menino de 11 anos cuja história foi passada pela família, mas a única sobrinha viva desse menino já é idosa e não conheceu o tio. A busca resultou nos mais diferentes tipos de entrevistas, por diferentes meios de comunicação, com pessoas com e sem AEH, mas todos sempre dispostos a contribuir com a pesquisa.

5.7. Análise Estatística

Foram utilizados os softwares SPSS 20.0 e Minitab 19.1. As variáveis categóricas foram descritas por meios de frequência absoluta e porcentagem e as variáveis quantitativas foram descritas por meio da mediana, primeiro e terceiro quartis (Q1; Q3) quando não havia distribuição normal e por média e desvio padrão para distribuição normal que foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Foi feita a comparação das idades dos indivíduos que faleceram utilizando o teste T de amostras independentes devido a distribuição normal verificada pelo teste de Shapiro Wilk. A comparação dos sintomas e tempo de óbito foi realizada pelo teste Qui-quadrado de Pearson exato (mais de 20% do valor esperado menor que 5) e o mesmo teste de Qui-quadrado de Pearson exato foi feito para comparar quem teve diagnóstico prévio de AEH com a causa final do óbito. Foi feito o teste z de proporção para comparar taxa de mortalidade. O nível de significância adotado foi de 5%.

5.8. Aspectos Éticos

A pesquisa é aprovada pelo CEP. Plataforma Brasil: **CAAE**: 22435719.9.0000.5149.
Número do Parecer: 3.990.282.

6. Resultados

6.1. População Estudada

Os pacientes acompanhados no Ambulatório de EII do HC-UFMG foram avaliados. Atualmente, o ambulatório apresenta uma casuística com 197 pacientes, incluindo os pacientes falecidos. Vinte e sete pacientes (13,7%) são casos isolados e 170 (86,3%) apresentam familiares com o mesmo quadro. Cento e vinte e sete (74,7%) desses cento e setenta afirmaram ter sofrido perdas na família por asfixia por EL.

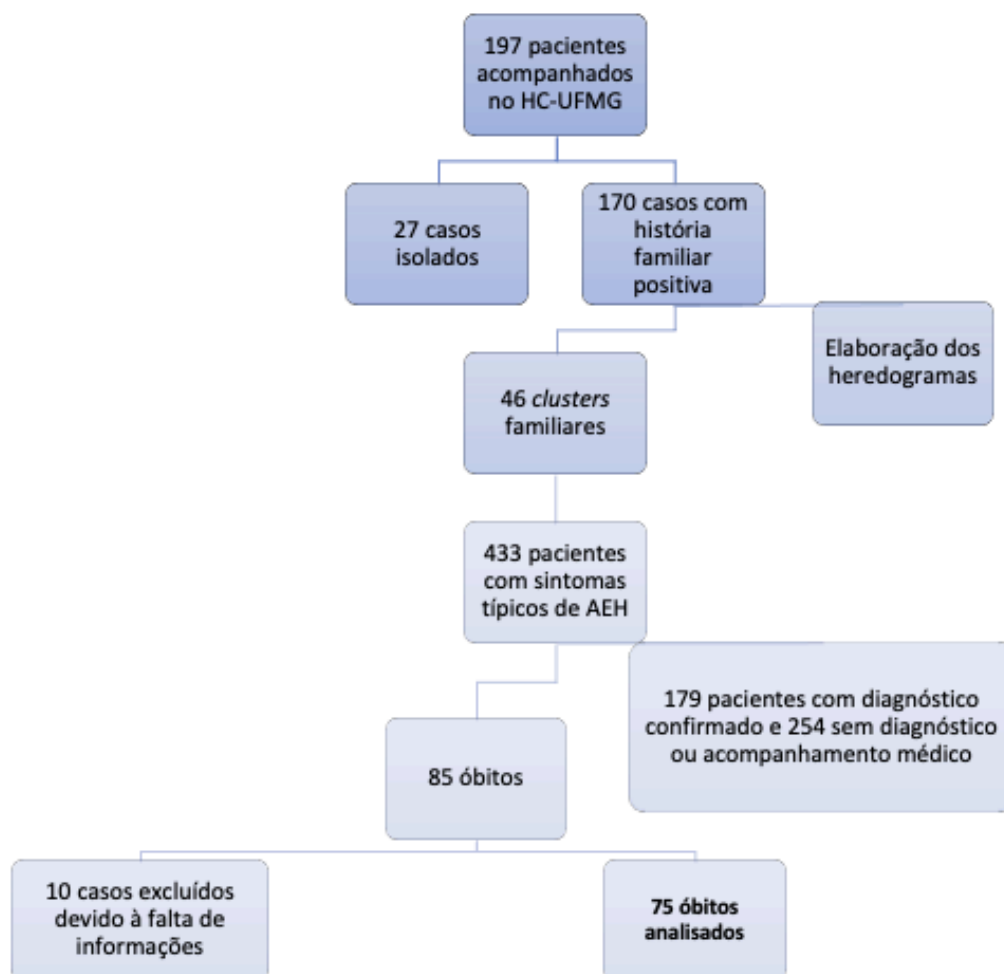
Os 170 pacientes que apresentam casos na família foram divididos de acordo com os *clusters* familiares, totalizando 46 famílias. Os heredogramas foram elaborados a partir do questionamento dos membros, quais familiares apresentavam quadro característico e quais haviam falecido. Foram identificados 433 pacientes com sintomas típicos de AEH, desses, 179/433 (41,3%) tinham diagnóstico confirmado e faziam acompanhamento médico no HC-UFMG ou em outros serviços. O número de doentes em cada família teve mínimo de 2 e máximo de 32 com mediana de 7 e 1º e 3º quartis de 4 e 13 (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos da população do estudo.

Dados gerais		
Total de pacientes com sintomas de AEH		433
Pacientes acompanhados		179 (41,3%)
Pacientes sem diagnóstico		254 (58,7%)
Número de famílias		46
Número de doentes por família	Mín. - Máx.	2 - 32
	Mediana (Q1-Q3)	7 (4 - 13)

Entre os 433 pacientes com sintomas de AEH, 85 haviam falecido. Dez desses óbitos ocorreram há mais de uma geração em relação aos entrevistados ou esses não sabiam maiores detalhes dos quadros dos pacientes, sendo excluídos da análise. Foram analisados 75 óbitos. A derivação da população estudada está explicitada na Figura 2.

Figura 2 – Derivação da população estudada



6.2. Dados Demográficos

Entre os setenta e cinco óbitos analisados, 32/75 (42,7%) ocorreram em mulheres e 43/75 (57,3%) em homens. Dez (13,3%) tinham diagnóstico prévio de Angioedema Hereditário e 65/75 (86,7%) nunca haviam sido diagnosticados. Um dos pacientes não diagnosticados faleceu um dia após ter colhido exame que confirmou o diagnóstico de AEH. A idade de óbito em geral teve média 49,13 e desvio-padrão de 19,11 anos. A Tabela 2 sumariza os dados demográficos dos pacientes cujos óbitos foram investigados.

Tabela 2 – Dados demográficos dos óbitos investigados.

Óbitos investigados		n = 75
Sexo	Feminino	32 (42,7%)
	Masculino	43 (57,3%)
Diagnóstico prévio de AEH	Sim	10 (13,3%)
	Não	65 (86,7%)
Idade do óbito (anos)	Média (DP)	49,13 (\pm 19,11)

6.3. Resultados da Análise dos Óbitos

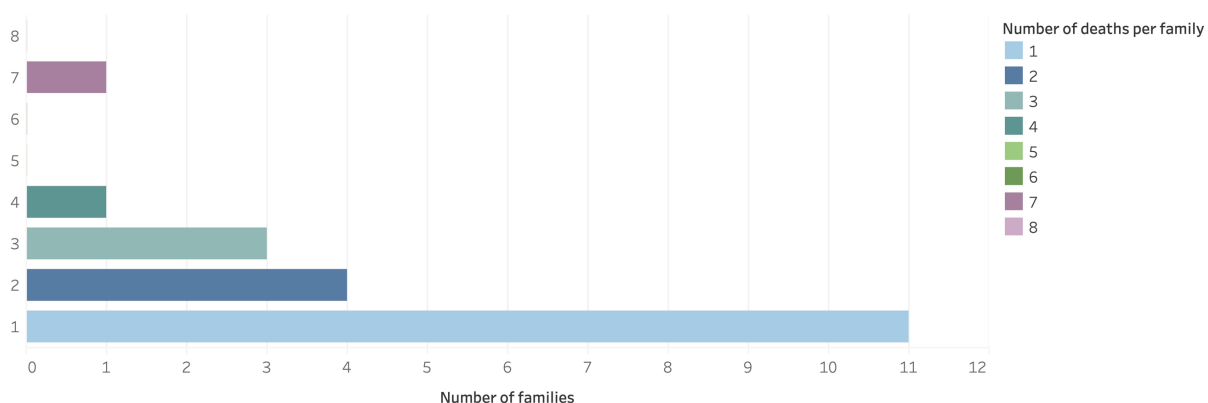
A Autópsia Verbal foi aplicada para investigação de todos os 75 óbitos. As causas finais de óbito pela investigação foram 39/75 (52%) asfixias por EL e 36/75 (48%) óbitos por outras causas. Cinco pacientes tinham diagnóstico prévio de AEH tanto no grupo de asfixia por EL quanto no grupo outras causas, sendo que ao nível de 0,05 não houve diferença entre as proporções (Tabela 3). Nove (12%) dos 75 óbitos foram causados por acidente vascular cerebral (AVC), sendo essa a segunda maior causa de óbito nesses pacientes.

Tabela 3 - Comparação de diagnóstico prévio entre os grupos de Asfixia por Edema Laríngeo e Óbitos por Outras Causas.

Variáveis	Diagnóstico prévio de AEH		Valor – p*
	Não (n = 65)	Sim (n = 10)	
Causa da morte final pela investigação			
Edema laríngeo (n=39)	34/39 (87,2%)	5/39(12,8%)	1,000
Outras causas (n=36)	31/36 (86,1%)	5/36(13,9%)	

Vinte quatro famílias perderam membros que apresentavam sintomas típicos de AEH. Vinte dessas famílias sofreram perdas por asfixia, sendo que a família mais afetada perdeu 7 membros. A quantidade de óbitos por asfixia nas famílias está representada na Figura 3.

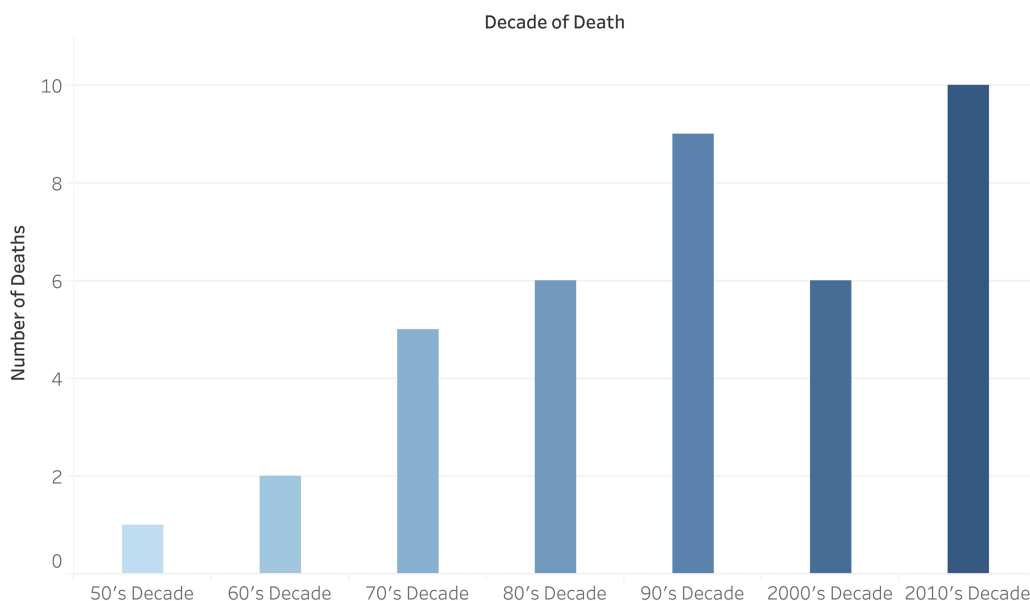
Figura 3 – Quantidade de óbitos por asfíxia por família.



6.4. Avaliação dos Óbitos por Edema Laríngeo

Os 39 pacientes que sofreram asfíxia por EL foram avaliados quanto à época da morte. Um (2,6%) dos 39 faleceu na década de 50, 2/39 (5,1%) na década de 60, 5/39 (12,8%) na década de 70, 6/39 (15,4%) na década de 80, 9/39 (23,1%) na década de 90 e nas décadas de 2000, 6/39 (15,4%) pacientes e de 2010, 10/39 (25,6%) (Figura 4). Quatro (10%) desses 39 óbitos aconteceram nos últimos 3 anos.

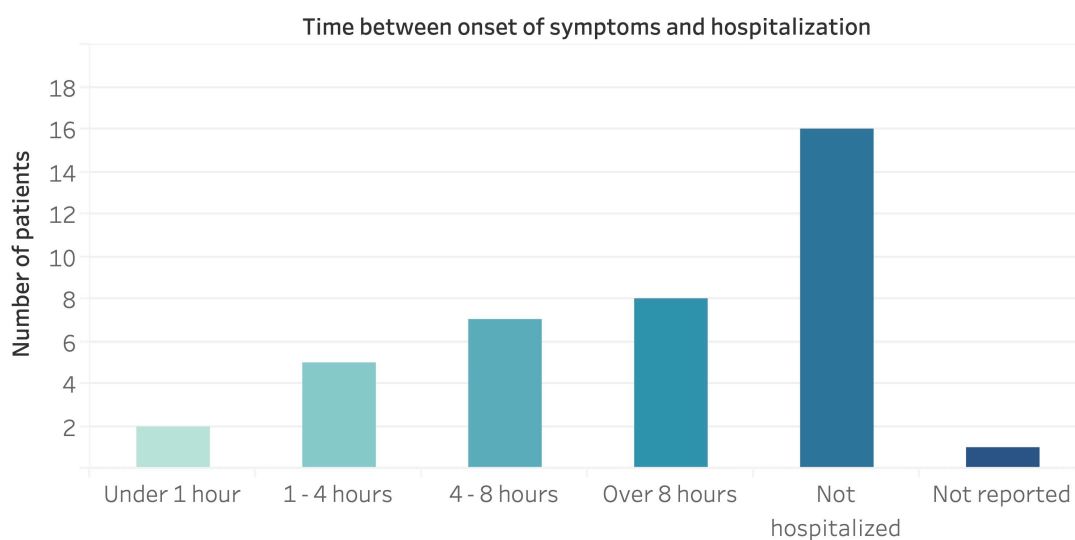
Figura 4 – Década de óbito dos pacientes falecidos por Edema Laríngeo.



Todos os cinco pacientes que evoluíram com asfixia por edema laríngeo e tinham diagnóstico prévio de AEH faziam profilaxia a longo prazo com andrógenos. Um fazia uso de Danazol 200mg/dia; um, Danazol 400mg/dia; um, Oxandrolona 5mg/dia e dois usavam Oxandrolona de maneira irregular.

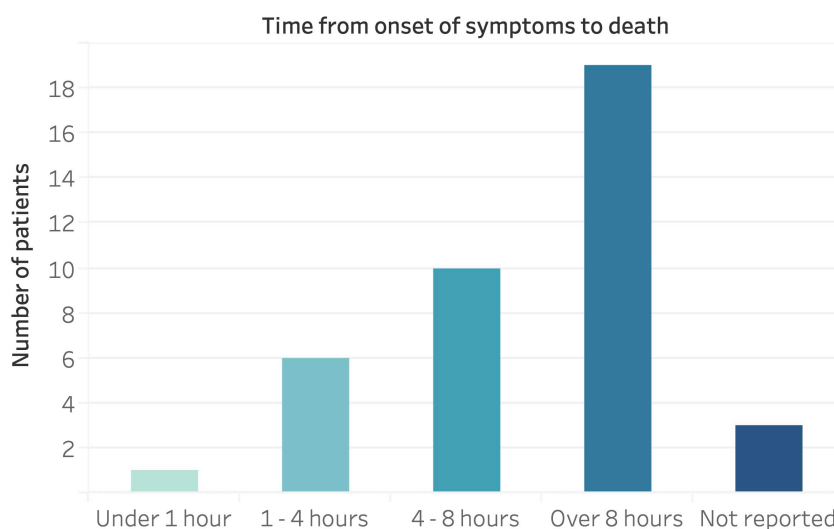
Vinte e três (59%) dos 39 pacientes chegaram a ser hospitalizados e 16/39 (41%) faleceram em casa ou durante o trajeto para o hospital. Os entrevistados foram questionados quanto tempo os pacientes demoraram para chegar ao hospital em relação ao início dos sintomas. Dois (5,1%) dos 39 pacientes chegaram em menos de 1 hora, 5/39 (12,8%) entre 1 e 4 horas, 7/39 (17,9%) entre 4 e 8 horas e 8/39 (20,5%) demoraram mais de 8 horas para procurar atendimento médico e em 1/39 (2,6%) paciente, o entrevistado não sabia relatar (Figura 5). O tempo entre o início dos sintomas até a busca pelo atendimento médico teve mediana de 4 horas e Q1;Q3 de 2,75;9,25 horas.

Figura 5 – Tempo de evolução entre o início dos sintomas e a hospitalização.



O tempo de evolução do início dos sintomas até o óbito também foi questionado. Um (2,6%) dos 39 pacientes faleceu em menos de uma hora, 6/39 (15,4%) faleceram entre 1 e 4 horas, 10/39 (25,6%) entre 4 e 8 horas e 19/39 (48,7%) faleceram mais de 8 horas após o início dos sintomas e em 3/39 (7,7%) dos pacientes não foi possível identificar o tempo de evolução (Figura 6). Cinco dos pacientes tiveram parada cardiorrespiratória, foram reanimados e evoluíram para óbito mais de 8 horas após o início dos sintomas. O tempo até a evolução para óbito teve mediana de 8 horas e Q1;Q3 de 4,0;15,0 horas.

Figura 6 – Tempo de evolução entre o início dos sintomas e o óbito.



Três dos pacientes hospitalizados receberam plasma fresco congelado (PFC). Dois entrevistados relataram que o PFC não teve resposta e um relatou resposta parcial, no entanto, houve piora dos sintomas após a infusão. Os demais 36 pacientes não receberam PFC ou qualquer medicação específica para AEH. Dezoito (46,2%) dos 39 pacientes receberam medicações sem eficiência comprovada no tratamento de crises, 13/39 (33,3%) não receberam e em 8/39 casos (20,5%) os entrevistados não souberam relatar. Entre os 18 pacientes que receberam outras medicações não indicadas na doença, 5/18 (27,8%) receberam anti-histamínicos, 5/18 (27,8%) receberam corticoide e 6/18 (33,3%) receberam adrenalina. Dois (11,1%) dos 18 pacientes receberam antibiótico devido a desconforto na garganta e em 4/18 (22,2%) os entrevistados não sabiam informar quais foram as medicações recebidas pelos pacientes.

Em dois (5,1%) dos 39 pacientes foi feito ou tentado intubação orotraqueal, em 2/39 (5,1%) não foi realizado esse procedimento e em 35/39 (89,7%) os entrevistados não souberam informar. Em 12 (30,8%) dos 39 pacientes foi feito ou tentado traqueostomia ou cricotireoidostomia, em 25/39 (64,1%) não foi realizado e em 2/39 (5,1%) os entrevistados não souberam informar.

Nos pacientes cuja causa final do óbito foi EL, foi questionada a presença ou não de outros sintomas como edema de face, língua, dor ou desconforto na garganta. A descrição da prevalência desses sintomas durante o evento que levou ao óbito está explicitada na Tabela 4.

Tabela 4 – Prevalência de sintomas durante a crise de AEH que evoluiu para óbito.

Variáveis	N (%)	Intervalo de confiança 95% da proporção *
Sintomas: edemas em outros sítios		
Sim	20(51,3)	0,348; 0,676
Não	19(48,7)	
Edema de face		
Sim	10(25,6)	0,132; 0,421
Não	29(74,4)	
Edema de língua		
Sim	5(12,8)	0,043; 0,274
Não	34(87,2)	
Edema de lábio		
Sim	6(15,4)	0,059; 0,305
Não	33(84,6)	
Estridor		
Sim	5(12,8)	0,043; 0,274
Não	34(87,2)	
Dor/desconforto na garganta		
Sim	28(71,8)	0,681; 0,949
Não	5(12,8)	
Não sabem	6(15,4)	
Disfonia		
Sim	21(53,8)	0,372; 0,700
Não	18(46,2)	
Agitação		
Sim	13(33,3)	0,191; 0,502
Não	26(66,7)	
Edema no pescoço		
Sim	12(30,8)	0,170; 0,476
Não	27(69,2)	
Dispneia/taquipneia		
Sim	10(25,6)	0,130; 0,421
Não	29(74,4)	

* O Intervalo de Confiança para Proporção entre 0 e 1 representa a quantidade de pacientes nesse intervalo que apresentariam a sintomatologia descrita em 95% das vezes que o estudo fosse repetido.

Foi realizada a comparação entre os sinais e sintomas associados à crise de EL com o tempo de evolução para o óbito, os dados encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação dos sintomas e tempo entre o início dos sintomas até o óbito.

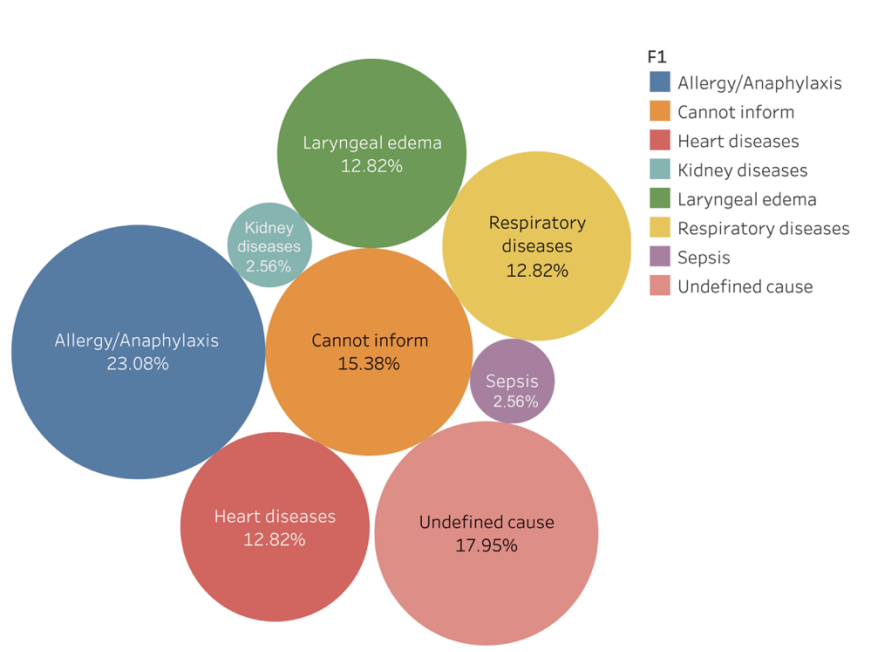
Variáveis	Tempo início entre o início dos sintomas até o óbito*		Valor – p**
	Menor que 4 horas (n=7)	Maior ou igual a 4 horas (n=29)	
Edema em outros sítios			
Sim	4(21,1)	15(78,9)	1,000
Não	3(17,6)	14(82,4)	
Edema de face			
Sim	1(11,1)	8(88,9)	0,652
Não	6(22,2)	21(77,8)	
Edema de língua			
Sim	1(20,0)	4(80,0)	1,000
Não	6(19,4)	25(80,6)	
Edema de lábio			
Sim	1(16,7)	5(83,3)	1,000
Não	6(20,0)	24(80,0)	
Estridor			
Sim	2(50,0)	2(50,0)	0,163
Não	5(15,6)	27(84,4)	
Dor/desconforto na garganta			
Sim	5(19,2)	21(80,8)	1,000
Não	1(20,0)	4(80,0)	
Disfonia			
Sim	3(14,3)	18(85,7)	0,418
Não	4(26,7)	11(73,3)	
Agitação			
Sim	2(15,4)	11(84,6)	0,697
Não	5(21,7)	18(78,3)	
Edema no pescoço			
Sim	1(8,3)	11(91,7)	0,384
Não	6(25,0)	18(75,0)	
Dispneia/taquipneia			
Sim	3(33,3)	6(66,7)	0,333
Não	4(14,8)	23(85,2)	

*n total = 36. Em 3 pacientes os entrevistados não souberam informar o tempo questionado.

**Teste Qui-quadrado de Pearson exato. Ao nível de 0,05 não houve diferença entre as proporções.

Após a definição da asfixia por EL através da AV, foi analisada qual a causa de óbito no Atestado de Óbito dos pacientes. Em apenas 5/39 (12,8%) dos pacientes, a causa de óbito original no atestado era EL, em 9/39 (23,1%) a causa era anafilaxia/alergia, 7/39(17,9%) dos pacientes haviam sido estabelecidos como causa indefinida, 5/39 (12,8%) como problemas cardíacos, 5/39 (12,8%) como doenças respiratórias, 1/39 (2,6%) como sepse, 1/39 (2,6%) doença renal e em 6/39 (15,3%) casos os entrevistados não sabiam a relatar (Figura 7).

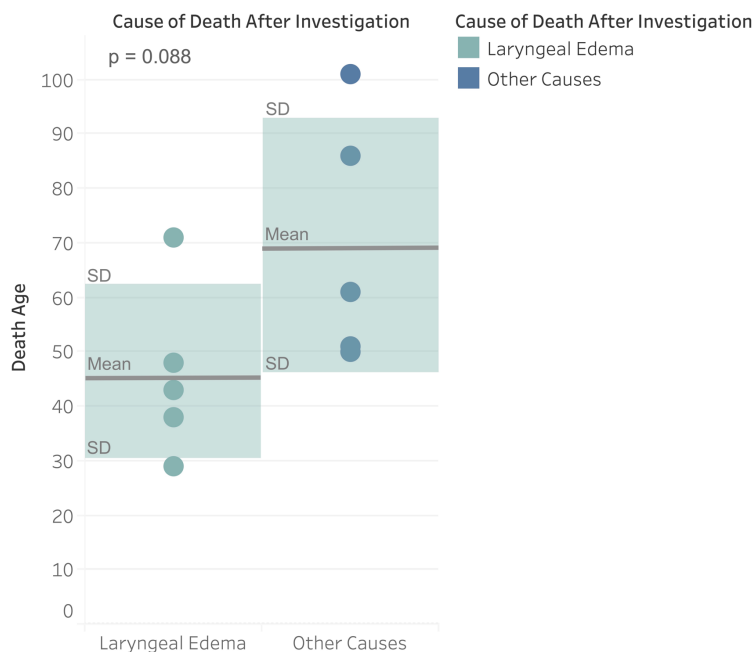
Figura 7 – Causa de morte no Atestado de Óbito entre pacientes que faleceram por Edema Laríngeo



F1 representa a cor das doenças descritas. O tamanho da amostra é representado pelo tamanho do círculo.

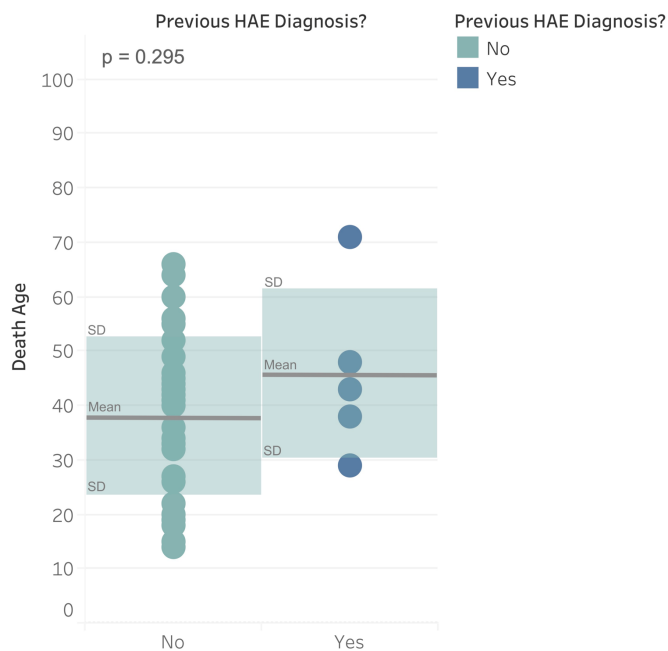
Foram comparadas as idades de óbitos nos diferentes grupos. Apesar de pequenas, as amostras apresentaram distribuição normal, sendo utilizadas média e desvio padrão para essa análise. Entre os pacientes previamente diagnosticados com AEH, a média de idade entre os que faleceram por outras causas foi 69,80 ($\pm 22,69$) anos e entre os por EL, 45,80 ($\pm 15,74$) anos (Figura 8). O teste T de amostras independentes, apresentou valor de $p = 0,088$. Ao nível de 0,05 não houve diferença entre as médias de idade de quem tinha diagnóstico prévio de AEH e morreu por EL e de quem tinha diagnóstico prévio de AEH e morreu por outras causas.

Figura 8 - Comparação da idade de óbito dos pacientes que foram diagnosticados previamente com AEH entre os que faleceram por Outras Causas e por Edema Laríngeo.



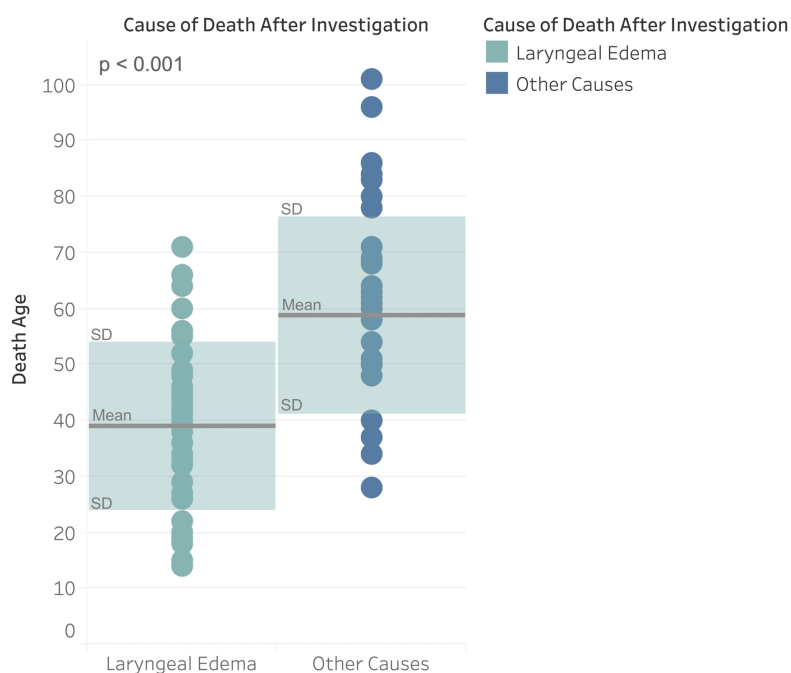
Foi comparada a idade de óbito entre os pacientes que faleceram por EL e tinham diagnóstico prévio, média de idade de 45,80 ($\pm 15,74$) anos, e os que só foram diagnosticados após a autópsia verbal, média 38,38 ($\pm 14,43$) anos, com valor de $p = 0,295$ pelo teste T de amostras independentes (Figura 9). Ao nível de 0,05 não houve diferença entre as médias de idade de quem teve diagnóstico prévio de AEH e morreu por edema laríngeo e de quem não teve diagnóstico prévio e morreu por edema laríngeo.

Figura 9 - Comparação da idade de óbito dos pacientes cuja causa de morte foi edema laríngeo que foram diagnosticados com AEH após a autópsia verbal com os previamente diagnosticados.



Independente do diagnóstico prévio de AEH, foram comparadas as idades entre os pacientes que faleceram por EL, média 39,33 (\pm 14,60), e os que faleceram por outras causas, média 59,75 (\pm 17,84) (Figura 10). O teste T de amostras independentes apresentou valor de $p < 0,001$. Ao nível de 0,05 houve diferença entre as médias. A média de idade de quem faleceu por edema laríngeo foi 20 anos menor que a média de idade de quem faleceu por outras causas.

Figura 10 - Comparação da idade de óbito dos pacientes que morreram por edema laríngeo com outras causas de óbito.



7. Discussão

O número de pacientes com possível diagnóstico de AEH foi consideravelmente maior que o número dos pacientes que tinham diagnóstico confirmado. De acordo com a casuística analisada, para cada paciente diagnosticado, possivelmente existem mais 1,4 pacientes sem diagnóstico. Trata-se de doença com caráter de herança autossômica dominante, desse modo, o número de familiares afetados e a quantidade de pacientes que já sofreram perdas de familiares por edema laríngeo foram importantes. Sendo que uma das famílias chegou a perder 7 integrantes devido ao AEH.

A maior parte das mortes ocorreu em pacientes não previamente diagnosticados. A asfixia por edema laríngeo foi a maior causa de morte, sendo responsável por mais da metade dos casos, mesmo comparada à soma de todas as outras causas na população estudada. O AVC foi a segunda maior causa, responsável por 12% dos óbitos. Em 2019,

doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 6,9% dos óbitos em Minas Gerais¹⁹. Ao nível de 0,05 não houve diferença estatística entre as proporções, valor-p do teste z de proporções foi de 0,086.

Foi observado que, mesmo em pacientes diagnosticados, as mortes por EL continuam a ocorrer, não havendo diferença entre os grupos quando comparado aos óbitos por outras causas em pacientes diagnosticados com AEH.

Dezesseis dos óbitos por EL ocorreram de 2000 a 2020 e mais 23 mortes nos 50 anos anteriores. O número atual proporcionalmente maior pode ser consequente ao próprio desenho do estudo que tenta reduzir o viés de memória pela limitação do parentesco do entrevistado, limitando a análise de óbitos mais antigos. No entanto, o dado serve de alerta já que não há relatos recentes de óbitos por AEH em países desenvolvidos^{4,20}, contrário ao encontrado nesse estudo.

O uso da profilaxia reduz a chance de crises e, conseqüentemente, de óbitos por EL³. No entanto, apesar da profilaxia, cinco pacientes diagnosticados faleceram por asfixia, sendo que dois deles estavam em uso irregular.

Menos de 60% dos pacientes procuraram por atendimento médico no episódio com desfecho fatal e, mesmo quando procurada a assistência, 65% dos pacientes demoraram mais de 4 horas para fazê-lo. Apenas um dos pacientes faleceu em menos de uma hora e o tempo do início dos sintomas até o óbito teve mediana de 8 horas, indicando que os pacientes possivelmente teriam tempo hábil para procurar assistência médica.

Apenas 3 dos pacientes chegaram a receber PFC e nenhum recebeu outras medicações indicadas em crise de AEH. O pequeno número de pacientes diagnosticados entre os óbitos pode ter influenciado no baixo número de pacientes recebendo tratamento adequado no EL. A manutenção da via aérea também teve pequeno índice entre os pacientes, sendo que esse procedimento deve ser realizado na iminência de asfixia, independente do diagnóstico de AEH.

Entre os sintomas apresentados na crise que evoluiu para o óbito, a dor/desconforto na garganta foi o mais comum deles, ocorrendo em 71,8% dos pacientes, seguido de disfonia em 53,8%. No entanto, quando comparado os sintomas associados e o tempo de evolução para o óbito, nenhum deles apresentou diferença entre as proporções. Não sendo evidenciado nenhum sintoma com uma possível evolução mais rápida para o óbito.

Destacam-se as causas originais de óbitos nos atestados, sendo que apenas em 5 a causa original foi EL. Anafilaxia foi o diagnóstico mais comumente confundido com o

AEH, mas são notáveis a presença de outros diagnósticos como doença renal, possivelmente pelos edemas recorrentes sofridos pelo paciente ao longo da vida que pode ter sido um fator de confusão para o diagnóstico.

Na análise das idades dos óbitos, vemos uma tendência a morte mais precoce no grupo que sofreu asfixia por EL quando comparado com os óbitos por outras causas nos pacientes previamente diagnosticados. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes no grupo diagnosticado. Não foi observada diferença significativa entre as idades dos grupos que faleceram por EL com e sem diagnóstico prévio, apesar de menor média nos pacientes sem diagnóstico. Quando comparada a idade de óbito entre os pacientes que faleceram por outras causas e os pacientes que faleceram por EL, independente do diagnóstico prévio, os pacientes que sofreram asfixia por EL faleceram em média 20 anos antes com significância estatística.

Limitações

A maior limitação desse estudo é que os dados estavam sujeitos a falhas de memória. Para redução desse viés, foi utilizada a limitação da distância da geração entrevistada em relação ao óbito analisado.

Outra limitação desse estudo é que se trata de estudo observacional com componente retrospectivo. No entanto, seria inviável conduzir um estudo prospectivo avaliando mortes em pacientes não diagnosticados. Também não foi realizada análise de prontuários, já que quase a totalidade dos óbitos ocorreu em outros locais, como no interior do estado, ou os pacientes nem foram hospitalizados.

A prevalência de pacientes acompanhados que já perderam familiares por EL é relevante. Esse fato pode ter ocorrido já que pacientes que sofreram perdas poderiam procurar mais assistência médica do que os pacientes que não sofreram.

Como trata-se de uma doença rara, o número de pacientes analisados é relativamente pequeno quando comparado com estudos de outras doenças mais comuns. Esse número de pacientes pode influenciar na análise estatística como no caso das comparações de idades dos óbitos.

Artigo Original

Os resultados encontrados nessa pesquisa deram origem ao Artigo Original (Anexo 3) submetido à revista *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* e encontra-se em processo de revisão.

8. Conclusão

Em dezembro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma ficha técnica sobre as doenças responsáveis pela maior mortalidade na população mundial. As 10 maiores causas de morte somadas são responsáveis por 55% dos óbitos²¹. A pesquisa apresentada nessa tese evidenciou que em mais de 50% da população estudada houve uma única causa do óbito, a asfixia por edema laríngeo. O relatório da OMS expõe que é necessário avaliar e conhecer o porquê as pessoas morrem para melhorar o modo que elas vivem.

Mensurar a mortalidade é um dos meios para avaliar a eficiência do sistema de saúde. Doenças raras, como o Angioedema Hereditário, são habitualmente negligenciadas, sofrendo desvantagem quando são realizadas essas avaliações. A desinformação sobre esse tipo de doença é notada desde a sua suspeição por equipes médicas nos serviços primários. Os pacientes têm dificuldade de acesso aos centros especializados e, mesmo nesses, faltam recursos básicos para o diagnóstico. Em vários centros de referência no Brasil, não estão disponíveis dosagens dos componentes do complemento necessários para o diagnóstico do AEH com deficiência funcional ou quantitativa do C1-INH. Não há padronização de testes genéticos no país, necessários para tantas doenças raras como no AEH com C1-INH normal. Ao considerar o tratamento dessas doenças, deparamos com limitações de acesso às medicações disponíveis e judicialização em grande parte dos casos, aumentando gastos para o Estado e para os pacientes. Toda essa adversidade tem uma consequência: a redução da qualidade de vida e dos anos vividos.

Ter conhecimento da situação vivida por esses pacientes é o primeiro passo para medidas direcionadas para sua melhoria. Sobre a suspeição da doença, é possível implementação de centros de Telessaúde onde o especialista poderia orientar médicos e outros profissionais de saúde em locais com menos recursos. Os pacientes já diagnosticados devem ter em posse uma Carteira de Identificação com informações simplificadas da doença e o que ser feito em caso de uma emergência como o edema laríngeo. Outras medidas de políticas públicas voltadas para o diagnóstico correto e acesso a tratamento são indispensáveis para mudança do cenário observado. É necessário o desenvolvimento de um protocolo de tratamento do Ministério da Saúde prevendo situações especiais como crianças e gestantes que tem contraindicação de receber andrógênio atenuado que a única medicação disponibilizada para a profilaxia do AEH pelas secretarias de saúde dos estados. Avaliando o tratamento de crise, uma medida

eficiente seria disponibilizar as medicações voltadas para essa situação em hospitais de referência. Essas medidas, poderiam reduzir custos para o Estado e ampliar o acesso às medicações a todos os pacientes.

Finalmente, o incentivo a mais e maiores pesquisas ajudará na geração de informações cada vez mais robustas e confiáveis para que seja possível tomada de decisões baseadas em evidências por parte dos médicos e das autoridades de saúde.

9. Bibliografia

1. MAURER, M.; MAGERL, M.; ANSOTEGUI, I. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. **World Allergy Organ J**, v. 11(1), p. 1-20, 2018. doi:10.1186/s40413-017-0180-1
2. BUSSE, P.J.; CHRISTIANSEN, S.C. Hereditary angioedema. **New Engl J Med**, v. 382(12), p. 1136-1148, 2020. doi:10.1056/NEJMra1808012
3. GIAVINA-BIANCHI, P.; ARRUDA, L.K.; AUN, M.V. et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. **Clin**, Sao Paulo, v. 73:e310, p. 1-9, 2018. doi:10.6061/clinics/2018/e310
4. AGOSTONI, A.; AYGÖREN-PÜRSÜN, E.; BINKLEY, K. et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. **J Allergy Clin Immunol**, v. 114(3 Suppl), p. S51-S131, 2004. doi:10.1016/j.jaci.2004.06.047
5. RESHEF, A.; KIDON, M.; LEIBOVICH, I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 51(2), p. 121-139, 2016. doi:10.1007/s12016-016-8553-8
6. OSLER, W. Hereditary angioneurotic oedema. **Am J Med Sci**, v. 95, p. 362-367, 1888.
7. BORK, K.; HARDT, J.; KARL HEINZ, S.; RESSEL, N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. **Arch Intern Med**, v. 163(10), p. 1229-1235, 2003. doi:10.1001/archinte.163.10.1229
8. BORK, K.; MENG, G.; STAUBACH, P.; HARDT, J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. **Am J Med**, v. 119(3), p. 267-274, 2006. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064
9. BORK, K.; RESSEL, N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. **Transfus Apher Sci**, v. 29(3), p. 235-238, 2003. doi:https://doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.007
10. BORK, K.; BARNSTEDT, S.E. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. **Arch Intern Med**, v. 161(5), p. 714-718, 2001. doi:10.1001/archinte.161.5.714
11. BORK, K.; SIEDLECKI, K.; BOSCH, S.; SCHÖPF, R.; KREUZ, W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. **Mayo Clin Proc**, v. 75(4), p. 349-354, 2000. doi:https://doi.org/10.4065/75.4.349
12. BORK, K.; HARDT, J.; WITZKE, G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. **J Allergy Clin Immunol**, v. 130(3), p. 692-697, 2012. doi:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055
13. ZURAW, B.L. The Pathophysiology of Hereditary Angioedema. **World Allergy Organ J**, v. 3, p. S25-S28, 2017. doi:10.1186/1939-4551-3-S3-S25
14. DAVIS, A.E. The pathogenesis of hereditary angioedema. **Transfus Apher Sci**, v. 29(3), p. 195-203, 2003. doi:10.1016/j.transci.2003.08.012
15. CACCIA, S.; SUFFRITTI, C.; CICARDI, M. Pathophysiology of hereditary angioedema. **Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol**, v. 27(4), p. 159-163, 2014. doi:10.1089/ped.2014.0425
16. BORK, K. A Decade of Change: Recent Developments in Pharmacotherapy of Hereditary Angioedema (HAE). **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 51(2), p. 183-192, 2016. doi:10.1007/s12016-016-8544-9

17. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, IBGE. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/> Acesso em: 15/11/2021.
18. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORTADORES DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO, ABRANGHE. **Gráfico representativo do registro de pacientes com AEH, distribuídos pelos Estados e Regiões.** Disponível em: https://www.abranghe.org.br/mapas_informativos/ . Acesso em : 15/11/2021.
19. DATASUS. Informações sobre saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 15/11/2021
20. PEREGO, F.; GIDARO, A.; ZANICHELLI, A. et al. Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 8(5), p. 1772-1774, 2020. doi:10.1016/j.jaip.2020.01.007
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. **The Top 10 Causes of Death.** Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 15/10/2021.

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Projeto de Pesquisa: Mortalidade em Angioedema Hereditário: Avaliação da População Brasileira

Estamos convidando você para participar como voluntário dessa pesquisa que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Essa pesquisa tem como objetivo principal avaliar a mortalidade do Angioedema Hereditário no Brasil.

Informações importantes:

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética que se manifesta com “inchaços” recorrentes, que podem ter consequências graves como edema de laringe e morte por asfixia.

O diagnóstico é realizado através da história clínica e laboratorial. Os pacientes podem apresentar: crises de inchaço, sem “coceira”, crises de dor na barriga e até edema de laringe ou “inchaço na garganta”, sendo que a maioria tem história parecida na família. Esse diagnóstico é confirmado com exame de laboratório, dosando C4 e Inibidor de C1, quantitativo e funcional.

Como trata-se de uma doença rara, muitos pacientes demoram anos para realizar o diagnóstico e, mesmo após o diagnóstico, os pacientes permanecem com dificuldade de acesso à terapia.

A maior parte dos pacientes tem uma ou mais crises por mês, limitando as atividades sociais em 20 a 100 dias por ano. Muitos dos pacientes têm parentes que já faleceram devido à asfixia causada pelo AEH e vivem em constante ameaça de uma obstrução na garganta.

Por que estou sendo convidado para essa pesquisa?

Você foi convidado porque tem Angioedema Hereditário ou faz parte de uma família com casos da doença e, como trata-se de uma doença genética, gostaríamos de saber sobre os casos em sua família e se já houve mortes na mesma que podem ser relacionadas à doença em estudo.

Quais são os objetivos desse estudo?

Avaliar a mortalidade de AEH nos pacientes diagnosticados no Brasil e em seus familiares. Conhecer a quantidade de mortes que podem ser atribuídas ao AEH e quantas ocorreram antes e após o diagnóstico da doença. Definir se os pacientes diagnosticados precocemente vivem mais. Entender melhor a asfixia por crise de edema na laringe, avaliando tempo de evolução e sintomas anteriores.

Como será feita a pesquisa?

A pesquisa será realizada pessoalmente, quando possível, ou por telefone com entrevista com duração prevista de 30 minutos. Você será questionado sobre os casos de AEH e os óbitos na sua família. Você irá responder um questionário para que seja tentado associar ou excluir a possibilidade de morte por AEH. Se for possível a associação da morte com o AEH, você será comunicado durante a própria entrevista.

Não há necessidade de deslocamento dos pacientes até o ambiente da pesquisa. O questionário só será aplicado em momento oportuno para o participante.

Você será entrevistado apenas uma vez, exceto caso haja necessidade de revisão de algum dado. A duração prevista do estudo é de quatro anos.

Por que a minha participação é importante?

O estudo sobre a situação de cada família contribui para formação do conhecimento sobre essa doença grave e de evolução, muitas vezes, inesperada. Saber o real número de óbitos associados ao AEH e como é a evolução do edema de laringe pode auxiliar reduzindo o número de novos óbitos.

Quais benefícios terei por participar da pesquisa?

Os maiores benefícios da sua participação são ajudar no entendimento da doença e, conseqüentemente, na possibilidade de reduzir/prevenir novos óbitos.

Há algum risco envolvido na pesquisa?

O principal risco da pesquisa trata-se do desconforto de falar sobre a morte de familiares. Para minimizar o constrangimento dessa situação delicada, a pesquisa será feita apenas por profissionais diretamente relacionados a ela, garantindo a privacidade e o sigilo.

Outro risco envolvido é o tempo dispensado por você durante a entrevista, que está prevista para duração de aproximadamente 30 minutos.

Não será feita nenhuma intervenção em você ou em seus familiares.

Não haverá mudança em seu acompanhamento médico. Todos os dados fornecidos são confidenciais. Os resultados deste estudo podem ser apresentados em congressos ou publicações. Garantimos que a identidade do participante da pesquisa não será divulgada nestas apresentações. Os dados colhidos serão utilizados apenas para esses fins.

O(A) Sr(a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação.

Sobre a recusa de participar da pesquisa:

A participação neste estudo é voluntária e pode ser recusada ou interrompida a qualquer momento, sem qualquer penalização ou prejuízo ao tratamento a que está sendo submetido.

Quem pode tirar minhas dúvidas durante o estudo?

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo estudo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com o pesquisador ou a equipe da pesquisa.

O médico responsável por este estudo é a Dra Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos, sob orientação do Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto. O telefone para contato é: (31)3409-9773.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais, no telefone (31) 3409-4592 ou e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

Este termo de consentimento seguirá em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no local de pesquisa e a outra será entregue ao Sr. (a) da maneira escolhida por você: pessoalmente quando possível, digitalizada em PDF (por e-mail) ou Correios.

Consentimento:

Declaro que fui esclarecido pelo pesquisador sobre o estudo, entendi o que me foi explicado e tirei as dúvidas que surgiram. Aceito participar do presente protocolo científico e minha participação é voluntária e isenta de despesas. Poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem prejuízo do atendimento que já recebo.

Ficaram claros os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Eu li, entendi e recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Dados de identificação do participante da pesquisa:

Nome: _____ RG: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Contato: Prof.^a Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos e Prof. Jorge Andrade Pinto, Ambulatório de Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina da UFMG/Departamento de Pediatria. Av. Prof. Alfredo Balena, 190/267. Belo Horizonte - MG - tel: +55 31 3409-9773 - 3409-9772

ANEXO 2 – Autópsia Verbal - Ministério da Saúde do Brasil



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Análise de Situação de Saúde

Formulário 3

AV3

Autópsia Verbal

Pessoa com 10 anos ou mais

Ficha de Investigação de Óbito

Causa mal definida

Esta ficha não deve ser aplicada para o caso de investigação de óbito materno, isto é, quando as Questões 14 e/ou 15 da Ficha MIF - Investigação de óbito de mulher em idade fértil - identificação de possível óbito materno estiverem assinaladas positivamente: a mulher estava grávida no momento do óbito ou esteve grávida nos 12 meses anteriores à morte. Para esses casos deve-se utilizar o material preconizado para investigação de morte materna com causa mal definida.

1	Nome do(a) falecido(a)		
2	Nome da mãe		
3	Data de nascimento	<input type="text"/>	4 Data do óbito
5	Idade	<input type="text"/> anos completos	6 Sexo
7	A Declaração de Óbito (DO) foi emitida?		Masc <input type="text"/> Fem <input type="text"/>
8	Possui Certidão de Óbito (emitida pelo cartório)?		<input type="text"/> sim <input type="text"/> não <input type="text"/> não sabe
9	Local do sepultamento		
LOCAL DA ENTREVISTA			
10	Logradouro (Rua, Praça, Av, etc)	Nº	Compl
	Bairro	Distrito / Povoado	Telefone
	Município	UF <input type="text"/>	Local <input type="text"/> urbano <input type="text"/> rural
	Ponto de Referência		
IDENTIFICAÇÃO DO(A) ENTREVISTADO (A)			
11	Nome do(a) entrevistado(a)		
12	Qual sua relação com o(a) falecido(a) <input type="text"/> mãe <input type="text"/> pai <input type="text"/> irmão(ã) <input type="text"/> outro		
RELATO DO(A) ENTREVISTADO(A) UTILIZANDO SUAS PRÓPRIAS PALAVRAS			
13	Breve histórico da doença ou situação que levou à morte nas palavras do(a) entrevistado(a)		
14	Breve relato sobre as condições de vida e antecedentes de saúde do(a) falecido(a) e antecedentes familiares		

DOENÇAS E CONDIÇÕES ANTECEDENTES				
15 Doenças e condições antecedentes				
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Desnutrição	<input type="checkbox"/> Pressão alta	<input type="checkbox"/> Cirurgia qual? _____	
<input type="checkbox"/> Tuberculose	<input type="checkbox"/> Obesidade	<input type="checkbox"/> Infarto do miocárdio	<input type="checkbox"/> D. Pulmonar qual? _____	
<input type="checkbox"/> Deficiência mental	<input type="checkbox"/> HIV/AIDS	<input type="checkbox"/> Derrame cerebral (AVC)	<input type="checkbox"/> Cancer qual? _____	
<input type="checkbox"/> Epilepsia	<input type="checkbox"/> Cadeirante	<input type="checkbox"/> Febre reumática	<input type="checkbox"/> Outra doença _____	
<input type="checkbox"/> Depressão	<input type="checkbox"/> Acamado crônico	<input type="checkbox"/> Internado por transtorno mental		
15.1 Medicação de uso contínuo _____				
FATORES DE RISCO				
16 Tomava bebida alcoólica?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
16.1 Há quanto tempo?	<input type="checkbox"/> meses	<input type="checkbox"/> anos	<input type="checkbox"/> não sabe	
16.2 Com que frequência?	_____ vezes por _____ (dia, semana, mês ou ano)			<input type="checkbox"/> não sabe
17 Fumava?	<input type="checkbox"/> sim,	<input type="checkbox"/> cigarros	<input type="checkbox"/> charutos	<input type="checkbox"/> cachimbadas
	por _____ (dia, semana, mês ou ano)			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
17.1 Há quanto tempo?	<input type="checkbox"/> meses	<input type="checkbox"/> anos	<input type="checkbox"/> não sabe	
18 Fazia uso de outras drogas (ex.: maconha, cocaína)?	<input type="checkbox"/> sim,	<input type="checkbox"/> ex-usuário	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
19 Sofreu algum ferimento/acidente/agressão?	<input type="checkbox"/> sim,	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
20 A pessoa faleceu devido a ferimento/acidente/violência?	<input type="checkbox"/> sim: passe à Questão 67	<input type="checkbox"/> não: continue com a Questão 21		
SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA QUE LEVOU À MORTE				
21 Durante quanto tempo esteve doente antes de morrer?	<input type="checkbox"/> anos	<input type="checkbox"/> meses	<input type="checkbox"/> dias	<input type="checkbox"/> não sabe
22 Teve febre?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
22.1 A febre era:	<input type="checkbox"/> contínua	<input type="checkbox"/> ia e vinha	<input type="checkbox"/> não sabe	
22.2 A febre era muito alta?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
22.3 Teve febre apenas à tarde e/ou à noite?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
22.4 Também teve calafrios e/ou arrepios?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
23 Perdeu peso durante a doença?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> quilos	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
24 Estava muito fraco(a)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
25 Estava descorado(a) e pálido(a) (teve palidez)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
26 Estava com os olhos fundos?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
27 Teve tosse?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
27.1 A tosse era frequente?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
27.2 Tossia somente quando estava deitado?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
27.3 Vomitava quando tossia?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
27.4 A tosse era produtiva com catarro?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	

27.5	Tossia com sangue?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
27.6	Teve suor à tarde e/ou à noite?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
28	Teve falta de ar? <input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
28.1	A falta de ar impedia seus afazeres (atividades) diários ?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
28.2	Teve falta de ar quando estava deitado(a)?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
28.3	Teve uma respiração asmática (piados, chiados)?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
29	Ficou arroxeadado (cianótico) alguma vez?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
29.1	Onde? <input type="checkbox"/> ao redor da boca <input type="checkbox"/> nas mãos e nos pés <input type="checkbox"/> no corpo todo			<input type="checkbox"/> não sabe
30	Teve dor no peito? <input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
30.1	Como começou? <input type="checkbox"/> de repente <input type="checkbox"/> gradualmente			<input type="checkbox"/> não sabe
30.2	Quanto tempo durava? <input type="checkbox"/> menos de meia hora <input type="checkbox"/> de meia hora a 24 horas <input type="checkbox"/> mais de 24 horas			<input type="checkbox"/> não sabe
30.3	Onde era a dor? <input type="checkbox"/> no peito à esquerda, abaixo das costelas <input type="checkbox"/> no esterno (osso no meio do peito titela) <input type="checkbox"/> no peito à esquerda e irradiava para o braço esquerdo <input type="checkbox"/> não sabe <input type="checkbox"/> no peito à direita			
30.4	A dor era: <input type="checkbox"/> contínua <input type="checkbox"/> ia e vinha			<input type="checkbox"/> não sabe
30.5	Piorava quando tossia ou respirava?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
30.6	Piorava quando fazia esforço?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
30.7	Teve palpitações (sentia o coração acelerado) ao mesmo tempo?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
30.8	Ficava pálido(a) e suando?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
31	Teve dor em outro local do corpo? <input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
32	Teve diarreia? <input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
32.1	A diarreia era: <input type="checkbox"/> contínua <input type="checkbox"/> ia e vinha			<input type="checkbox"/> não sabe
32.2	Quantas vezes defecava no dia? <input type="checkbox"/> vezes			<input type="checkbox"/> não sabe
32.3	Em algum momento as fezes tinham sangue?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não		<input type="checkbox"/> não sabe
32.4	As fezes pareciam borra de café?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não		<input type="checkbox"/> não sabe
33	Vomitava? <input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
33.1	Quantas vezes por dia? <input type="checkbox"/> vezes			<input type="checkbox"/> não sabe
33.2	Como era o vômito? <input type="checkbox"/> líquido ou coagulado de cor vermelho vivo <input type="checkbox"/> outra <input type="checkbox"/> líquido e cor de café <input type="checkbox"/> não sabe			
34	Teve dores de barriga/cólicas? <input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe	
34.1	A dor/cólica era: <input type="checkbox"/> contínua <input type="checkbox"/> ia e vinha			<input type="checkbox"/> não sabe
34.2	As dores de barriga/cólicas eram fortes?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não		<input type="checkbox"/> não sabe

35	Teve a barriga inchada?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
35.1	Com que rapidez o inchaço se desenvolveu?	<input type="checkbox"/> rapidamente (dias)	<input type="checkbox"/> gradualmente (meses)	<input type="checkbox"/> não sabe
35.1	Ficou sem evacuar?	<input type="checkbox"/> sim, por _____ dias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> não sabe
36	Teve um volume endurecido ou caroço dentro da barriga?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
36.1	Onde se localizava?	<input type="checkbox"/> parte superior direita da barriga	<input type="checkbox"/> parte inferior direita da barriga	<input type="checkbox"/> em toda a barriga
		<input type="checkbox"/> parte superior esquerda da barriga	<input type="checkbox"/> parte inferior esquerda da barriga	<input type="checkbox"/> não sabe
		<input type="checkbox"/> parte superior da barriga	<input type="checkbox"/> parte inferior da barriga	
37	Teve dificuldades ou dores ao engolir alimentos sólidos?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
38	Teve dificuldades ou dores ao engolir líquidos?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
39	Teve dores de cabeça?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
39.2	A dor era:	<input type="checkbox"/> contínua	<input type="checkbox"/> ia e vinha	<input type="checkbox"/> não sabe
39.3	As dores eram fortes?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
39.4	Vomitava quando tinha dores de cabeça?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
40	Esteve mentalmente confuso(a)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
40.1	Como começou?	<input type="checkbox"/> de repente	<input type="checkbox"/> rapidamente (num dia)	<input type="checkbox"/> lentamente (muitos dias)
41	Chegou a ficar inconsciente (desacordado)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
41.1	Como começou?	<input type="checkbox"/> de repente	<input type="checkbox"/> rapidamente (num dia)	<input type="checkbox"/> lentamente (muitos dias)
42	Teve convulsões (ataque/epilepsia)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
43	Teve o pescoço rígido (endurecido) ou curvado para trás?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
44	Teve rigidez de todo o corpo?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
45	Teve paralisia num lado do corpo?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
45.1	Como começou?	<input type="checkbox"/> de repente	<input type="checkbox"/> rapidamente (num dia)	<input type="checkbox"/> lentamente (muitos dias)
45.2	Qual lado do corpo ficou paralisado?	<input type="checkbox"/> direito	<input type="checkbox"/> esquerdo	<input type="checkbox"/> os dois lados
46	As pernas ficaram paralisadas durante a doença que levou à morte?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não se aplica
46.1	Como começou?	<input type="checkbox"/> de repente	<input type="checkbox"/> rapidamente (num dia)	<input type="checkbox"/> lentamente (muitos dias)
47	Teve dificuldades de urinar?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
47.1	Urinava de pingo em pingo?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
48	Teve alguma mudança na cor da urina?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
49	Em algum momento a urina tinha sangue?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
50	Teve mudança na quantidade de urina por dia?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe
50.1	Qual?	<input type="checkbox"/> aumentou muito	<input type="checkbox"/> diminuiu muito	<input type="checkbox"/> parou
		<input type="checkbox"/> aumentou pouco	<input type="checkbox"/> diminuiu pouco	<input type="checkbox"/> não sabe

51	Teve feridas na boca?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
52	Teve lesões (manchas, bolhas, pápulas, feridas) na pele?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
52.1	Onde?	<input type="checkbox"/> rosto	<input type="checkbox"/> braços e pernas	<input type="checkbox"/> tronco	<input type="checkbox"/> não sabe	<input type="checkbox"/> outro local _____				
52.2	Como eram?	<input type="checkbox"/> manchas avermelhadas	<input type="checkbox"/> manchas roxas	<input type="checkbox"/> bolhas com pus	<input type="checkbox"/> bolhas com líquido transparente	<input type="checkbox"/> pápulas ou nódulos (caroço)	<input type="checkbox"/> feridas com pus	<input type="checkbox"/> feridas com líquido transparente	<input type="checkbox"/> não sabe	<input type="checkbox"/> outro _____
53	Teve coceira?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
53.1	Onde?	_____								
54	Teve algum sangramento durante a doença que levou à morte?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
54.1	Onde?	<input type="checkbox"/> nariz	<input type="checkbox"/> boca	<input type="checkbox"/> ânus	<input type="checkbox"/> vagina	<input type="checkbox"/> outro _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe		
55	Teve algum inchaço?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
55.1	Onde?	<input type="checkbox"/> nas pernas	<input type="checkbox"/> no rosto	<input type="checkbox"/> no corpo todo	<input type="checkbox"/> nas articulações	<input type="checkbox"/> não sabe	<input type="checkbox"/> outro _____			
56	Teve inguinas?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
56.1	Onde?	<input type="checkbox"/> no pescoço	<input type="checkbox"/> na nuca	<input type="checkbox"/> na axila	<input type="checkbox"/> na virilha		<input type="checkbox"/> não sabe			
57	Os olhos ficaram de coloração amarelada (icterícia)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
PERGUNTAR EM RELAÇÃO A TODAS AS MULHERES										
58	Teve alguma alteração na mama (ferida ou inchaço ou nódulo)?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
58.1	Que tipo de alteração?	<input type="checkbox"/> ferida	<input type="checkbox"/> caroço/nódulo	<input type="checkbox"/> inchaço	<input type="checkbox"/> não sabe					
59	Teve corrimento vaginal em grande quantidade?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
59.1	Como era esse corrimento?	<input type="checkbox"/> com mau cheiro	<input type="checkbox"/> esverdeado	<input type="checkbox"/> amarelado	<input type="checkbox"/> sanguinolento	<input type="checkbox"/> não sabe				
60	A mulher menstruava?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
60.1	Sangrava muito durante o período menstrual?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
60.2	Sangrava entre os períodos menstruais?	<input type="checkbox"/> sim, por quanto tempo? _____	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
61	Tinha as trompas ligadas (laqueadura)?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> não sabe						
62	Quantas vezes esteve grávida?	<input type="checkbox"/> _____ vezes	<input type="checkbox"/> nenhuma	<input type="checkbox"/> não sabe						
62.1	Quantas gravidezes resultaram em: (número de)	<input type="checkbox"/> abortos	<input type="checkbox"/> nascidos vivos	<input type="checkbox"/> nascidos mortos	<input type="checkbox"/> não sabe					
62.2	Qual a data do último parto/aborto?	<input type="checkbox"/> _____		<input type="checkbox"/> não sabe						

HISTÓRIA DE FERIMENTO / ACIDENTE / VIOLÊNCIA			
67	Sofreu algum ferimento/acidente/violência que tivesse levado à morte?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
67.1	Qual?	<input type="checkbox"/> acidente de trânsito <input type="checkbox"/> corte <input type="checkbox"/> afogamento <input type="checkbox"/> envenenamento/intoxicação <input type="checkbox"/> sufocação <input type="checkbox"/> queimaduras <input type="checkbox"/> queda <input type="checkbox"/> pancada <input type="checkbox"/> não sabe <input type="checkbox"/> outro _____	
67.2	Como, onde e quando aconteceu?		
68	Foi mordido(a)/picado(a) por algum animal/inseto que levou à sua morte?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
SERVIÇOS DE SAÚDE E TRATAMENTOS UTILIZADOS DURANTE A DOENÇA QUE LEVOU A MORTE			
69	Foi internado(a) durante a doença que levou à morte?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
69.1	Onde foi a última internação?		
69.2	Qual a data do último atendimento neste hospital antes da morte?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> não sabe
69.3	Algum profissional de saúde informou sobre a doença?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
69.4	O que ele disse?		
69.5	Qual foi o tratamento indicado?		
70	Foi atendido(a) em outro estabelecimento de saúde durante a doença que levou à morte (UBS, PSF, Clínica)?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
70.1	Onde foi o último atendimento?		
70.2	Qual a data do último atendimento neste estabelecimento antes da morte?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> não sabe
70.3	Algum profissional de saúde informou sobre a doença?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
70.4	O que ele disse?		
70.5	Qual foi o tratamento indicado?		
71	Foi operado(a) por causa da doença?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe
71.1	Quanto tempo antes da morte é que foi operado(a)?	<input type="text"/> <input type="text"/> meses	<input type="text"/> <input type="text"/> dias <input type="checkbox"/> não sabe
71.2	Que parte do corpo foi operada?	<input type="checkbox"/> não sabe	

72 Se não recebeu tratamento em serviços de saúde porque não?			
<input type="checkbox"/> não percebeu que necessitava de atendimento	<input type="checkbox"/> chegou ao local mas não teve atendimento		
<input type="checkbox"/> não conseguiu chegar a tempo ao local de atendimento	<input type="checkbox"/> outro _____		
<input type="checkbox"/> encontrou morto	<input type="checkbox"/> não se aplica		
<input type="checkbox"/> não quis / não aceitou	<input type="checkbox"/> não sabe		
ANOTAÇÕES COMPLEMENTARES			
73 Resultados de exames mais importantes sobre a doença que levou à morte se houver			
74 Informações mais importantes do Resumo de alta do hospital sobre a doença que levou à morte se houver			
75 Tomou vacinas nos últimos 10 anos? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sabe			
75.1 Quais?	<input type="checkbox"/> dupla (difteria e tétano) <input type="checkbox"/> hepatite <input type="checkbox"/> febre amarela <input type="checkbox"/> não sabe <input type="checkbox"/> tríplice (sarampo, rubéola, caxumba) <input type="checkbox"/> gripe <input type="checkbox"/> pneumococo <input type="checkbox"/> outra _____		
76 Observações do entrevistador (Sobre as condições de vida e de moradia do falecido sobre a qualidade da entrevista, se o entrevistado colaborou ou não se tinha dificuldade para se expressar, e sobre alguma circunstância da morte que considere relevante.)			
CONCLUSÃO DA INVESTIGAÇÃO DA AUTÓPSIA VERBAL			
CAUSAS DA MORTE DEPOIS DA ENTREVISTA CID-10			
Parte I	Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte	a	
	Causas antecedentes	b	Devido ou como consequência de
	Estados mórbidos se existirem que produziram a causa acima registrada mencionado-se em último lugar a causa básica	c	Devido ou como consequência de
		d	Devido ou como consequência de
Parte II	Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima		
Data da entrevista	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Data final da análise	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Nome dos entrevistadores		Profissionais médicos que analisaram as informações	
_____		_____	
_____		_____	
_____		_____	

ANEXO 3 – Artigo Original

Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil

Fernanda Gontijo Minafra MD MSc¹, Luciana Araújo Oliveira Cunha MD PhD², Rhaiany Gomes Souza Mariano MD², Gabriela Assunção Goebel MD², Laís Sezini de Lima MD², Jorge Andrade Pinto MD PhD¹

¹ Department of Pediatrics, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² Allergy and Immunology Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Corresponding Author:

Full name: Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos

Department: Pediatrics

Institute/University/Hospital: Universidade Federal de Minas Gerais

Street Name & Number: Av. Professor Alfredo Balena, 190/267.

City, State, Postal code, Country: Belo Horizonte, Minas Gerais, Postal code 30.130-100, Brazil.

Tel: + 55 31 991874660

E-mail: fminafra@gmail.com

ORCID:

Fernanda G Minafra: 0000-0002-0584-2640

Luciana Araújo Olivira Cunha: 0000-0003-0650-1802

Rhaiany Gomes Souza Mariano: 0000-0001-7672-9592

Gabriela Assunção Goebel: 0000-0002-6015-7865

Laís Sezini de Lima: 0000-0002-1102-4353

Jorge A Pinto: 0000-0003-2987-3238

Funding

This research has not received any financial support.

Conflicts of Interest

FGM, LAOC, and RGSM have received support for educational activities from CSL and Takeda.

GAG, LSL, and JAP have no conflicts to declare.

e-mail to all authors:

fminafra@gmail.com; lucianaaoc@gmail.com; rhaiannygs@hotmail.com; gabi_goebel@hotmail.com; laissezinidelima@hotmail.com; jpinto@medicina.ufmg.br

Abstract

Background

Hereditary angioedema (HAE) is known for its mortality when not treated properly. Many advances occurred over the last decades that impacted the patients' lives. However, large populations, especially in middle-income countries, have different access to diagnosis and treatment reality.

Objective

This study aims to evaluate the mortality from HAE in a large cohort in a Reference Centre in Brazil. Furthermore, describe how many lives were lost for HAE, patients' lifespan, the asphyxia evolution, and related factors.

Methods

A cohort of 433 patients, with and without a diagnosis, from 46 families were evaluated in this prospective and retrospective study. The families were organized in clusters and were applied a Verbal Autopsy (VA) to arrange the deaths' data collection. Patients were classified as deaths from Laryngeal Edema (LE) or Other Causes. Detailed information about the fatal events was also analyzed using the VA.

Results

Of the 433 patients evaluated, 254 were not diagnosed with HAE. Seventy-five fatal events were evaluated. Only 10/75 patients had the previous diagnosis. The final cause of death after the investigation was 39/75 (52%) of asphyxiation due to LE, and 36/75 (48%) of deaths due to other causes. Ten deaths occurred in the last decade. The time from symptom onset to seeking medical assistance had a median of 4 hours, and the time to death had a median of 8 hours. Three patients received Fresh Frozen Plasma, and none received medications specific to HAE. Throat pain/discomfort was the most common symptom, experienced by 71.8% of the patients. The most common mistaken diagnosis at the original death certificate was allergy/anaphylaxis. The lifespan of patients who died from LE was reduced by 20 years compared with those who died from other causes.

Conclusion

Hereditary angioedema remains a threat to life. High mortality continues to be a reality in the studied population. The large number of undiagnosed patients makes the situation even more severe and is responsible for most of the deaths. Death analyses add knowledge to understanding the diseases and their impact on patients' lives. Therefore, improving the targeting of public health efforts.

Highlights Box (35 words/each)

What is already known about this topic?

Hereditary angioedema (HAE) is known for its mortality when not treated properly. Many advances occurred over the last decades that impacted the patients' lives.

What does this article add to our knowledge?

High mortality continues to be a reality in middle-income countries where patients have different access to diagnosis and treatment reality.

How does this study impact current management guidelines?

Death analyses add knowledge to understanding the diseases and their impact on patients' lives. Therefore, improving the targeting of public health efforts.

Key words

Hereditary angioedema; Asphyxia; Mortality; Laryngeal edema; Verbal autopsy; Upper airway obstruction

Abbreviations

FFP – Fresh frozen plasma

HAE – Hereditary angioedema

LE – Laryngeal edema

Q1; Q3 – 1^o and 3^o interquartile range

SD – Standard deviation

VA – Verbal autopsy

WHO – World Health Organization

Introduction

Hereditary Angioedema (HAE) is a potential life-threatening disease^{1,2}, and its fatal outcome has been outlined since its first familial description by Osler in 1888³. The clinical presentations are caused by an excessive local production of bradykinin⁴. This bradykinin overshooting leads to an increased vascular permeability that is responsible for the edema formation^{2,4}. The disease is characterized by unpredictable and recurrent episodes of subcutaneous and submucosa swellings that affects face, limbs, gastrointestinal tract, and laryngeal edema⁵. When the upper airways are involved, death may occur due to asphyxia^{1,6}.

Landerman was responsible for conducting a review of the literature in 1962⁷. This review highlighted details from 36 families, twenty-eight of this families lost family members from HAE⁷. Since then, deaths from asphyxiation have been reported in several papers, most of than were case reports⁸. In 2000, Bork pointed that little information is available about the cases of asphyxiation⁹. Twelve years later, he published the only large series of HAE patients directed to evaluate deaths from Laryngeal Edema (LE)⁶.

A considerable number of treatments for HAE have become available since Landerman's publication, and some drugs have been developed even more recently than Bork's study^{2,10}. These new drugs have impacted directly in the survival and quality of life of treated patients¹⁰. However, it is still necessary to know the reality in larger populations, especially in countries with fewer resources.

This study aims to evaluate the mortality from Hereditary Angioedema in a large cohort followed-up in a reference center in Brazil and in their close relatives. In this investigation, the authors also aim to describe the numbers of deaths that can be attributed to LE, describe the numbers of deaths that can be attributed to HAE retrospectively, in patients without previous diagnosis, and describe the lifespan in different group of patients. In addition, the authors aim to describe the asphyxia secondary to laryngeal edema with time of evolution, prodromal symptoms, and crisis-related factors. Observational studies provides information of what is achieved in daily medical practice¹¹. To improve the quality of this report¹², the authors followed the Strengthening the Report of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) initiative¹¹.

Methods

The authors conducted a prospective and retrospective cohort study to analyze deaths from HAE. The research evaluated the series of patients diagnosed with Hereditary Angioedema followed up at the Clinical Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

To be included in the study, the patients had to be diagnosed with HAE or to be a close relative with a suggestive history of the disease and had died from asphyxia or other cause of death. The interviewee had to be over 18 years old and had to sign a consented form.

The series of patients were classified as isolated cases or cases with affected families. The families were organized in clusters and constructed the pedigrees. The authors interviewed two or more members of each family. It was described the family members, the number of patients with HAE (diagnosed or suspected), and deaths. The data was collected from August of 2019 to December of 2020. The threshold for obtaining death data was the generation before or after the interviewee to minimize memory bias.

The authors used the Verbal Autopsy (VA) from Brazilian Health Minister to investigate the suspected cases and deaths. The VA is an instrument that allows to guide and organize data collection from fatalities with undefined causes. Associated with the family history, the authors selected characteristics at the VA that allowed to determine if the patient had HAE and the cause of death. Figure 1 explains the flowchart of data collection.

To be classified as death from LE, the patient had to belong to a family with at least one confirmed case of HAE, had a suggestive prior history of HAE, and no other diseases that could explain the sudden death, and the fatal event should indicate asphyxia.

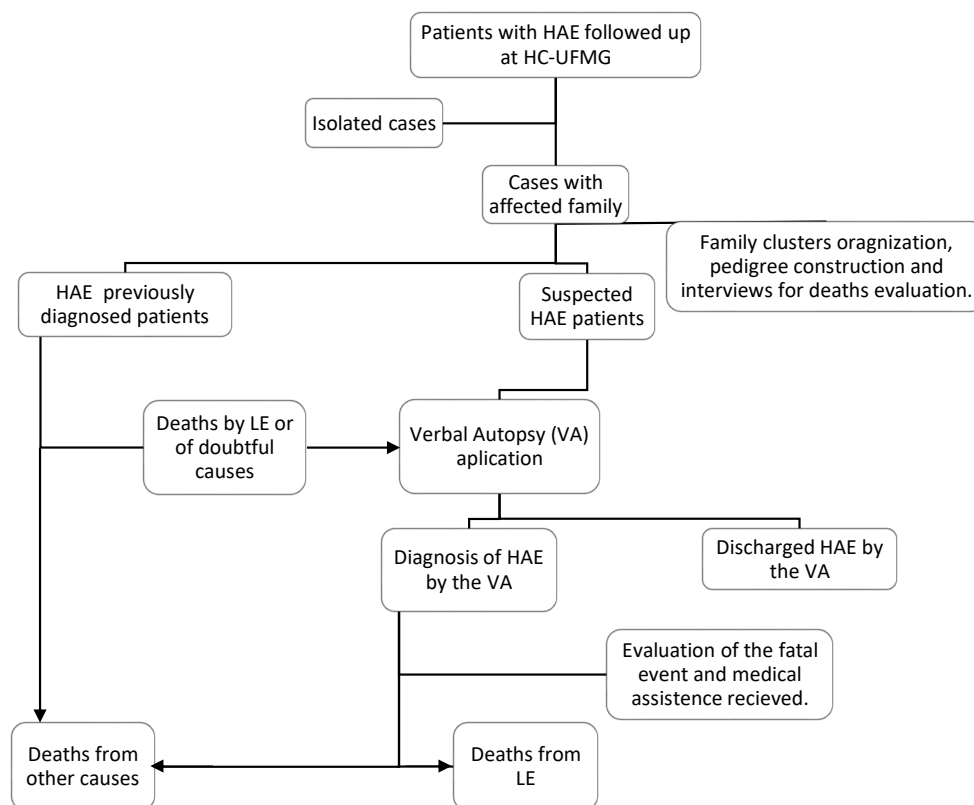


Figure 1 - Flowchart of the investigation of deaths. All deaths in HAE suspected cases were submitted to VA, as patients previously diagnosed dead from LE or doubtful causes. After this assessment, the cases were classified as Deaths from Other Causes or Deaths from Laryngeal Edema. The VA was also used to evaluate the fatal event and assistance received.

Within the population characterized with HAE, the numbers of deaths from asphyxia and other causes were described. In each of these groups, the age at death and the number of patients with a previous diagnosis were evaluated. To evaluate laryngeal edema leading to asphyxia, data such as place of death, the time between the onset of symptoms and death, possible associated symptoms, and treatments received were evaluated.

Statistical analyses

Analyses were performed using IBM SPSS Statistics, Version 20.0, and Minitab Statistical Software, Version 19.1. The figures were developed using Tableau Software, Version 2021.3, and Microsoft Office 365. Categorical variables were described by means of absolute frequency and percentage, and quantitative variables were described by means of median, first and third quartiles (Q1; Q3) when there was no normal

distribution and by mean and standard deviation (SD) for normal distribution that was verified by the Shapiro Wilk test. The comparison of death ages was made using the independent samples t-test due to normal distribution verified by the Shapiro Wilk test.

The comparison of symptoms and time of death was performed by Pearson's exact chi-square test (more than 20% of the expected value less than 5). The exact Pearson's chi-square test was also done to compare who had a previous diagnosis of HAE with the final cause of death. The proportion z-test was performed to compare mortality rate. The significance level adopted was 5%.

Permissions and Ethical Aspects

This study is approved by the research ethics committee of Universidade Federal de Minas Gerais. A consented form was applied to the interviewees.

Results

One hundred ninety and seven patients were followed up. Twenty-seven (13.7%) were isolated cases, and 170 (86.3%) had a family history. These 170 patients, belonging to 46 different families. One hundred and twenty-seven (74.7%) of the patients had suffered losses of family members from asphyxia.

After the pedigrees were constructed, it was identified 433 patients with symptoms suggestive of HAE. Only 179 (41.3%) of the 433 had confirmed diagnosis. Eighty-five patients had already died. Ten of the deaths occurred more than one generation of the interviewee, or there was not possible to obtain details about the death and were excluded from the analysis. (Figure 2).

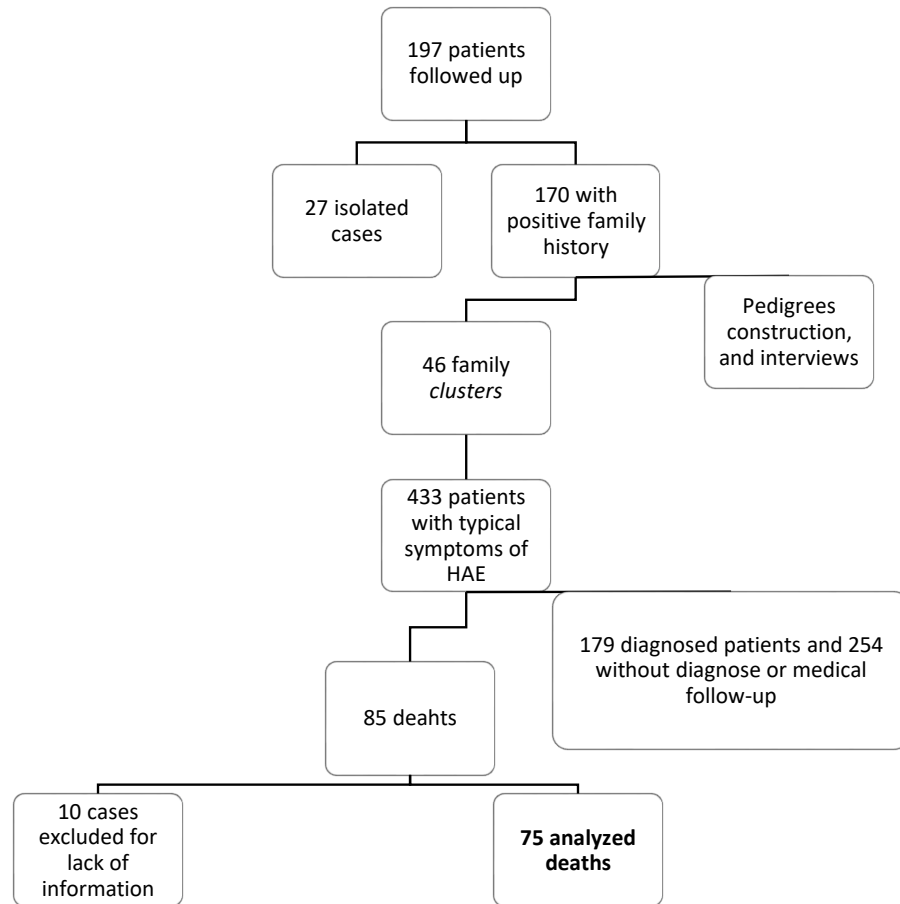


Figure 2 – Deviation of the studied population. A total of 46 families with 433 patients were evaluated. Eighty-five of these patients had died. Ten deaths were excluded for lack of information. The authors analyzed 75 deaths.

A total of 75 deaths were analyzed. Of these deaths, 32 (42.7%) were females, and 43 (57.3%) were males. Ten (13.3%) of the seventy-five had a previous HAE diagnose, and 65/75 (86.7%) had never been diagnosed. The mean age of death was 49.11, and the standard deviation (SD) of 19.11 years of age. The final cause of death after the investigation was 39/75 (52%) of asphyxiation due to laryngeal edema and 36/75 (48%) of deaths by other causes. Five patients had previous HAE diagnoses in the group of asphyxia and the group of death by other causes, with no statistical difference between the proportions (P value = 1.000). Table 1 presents the demographic data of the studied population.

Table 1 – Demographic data of the studied patients and deaths.

General Data		Total	Diagnosed	Undiagnosed
Total of patients with HAE symptoms		433	179/433 (41.3%)	254/433 (58.7%)
Families number		46		
Number of sick people by family	Min - Max	2 - 32		
	Median (Q1-Q3)	7 (4-13)		
Investigated deaths		75	Diagnosed	Undiagnosed
Sex	Female	32 (42.7%)		
	Male	43 (57.3%)		
Death age (years)	Mean (SD)	49.13 (±19.11)		
Deaths from Laryngeal Edema		39/75 (52%)	5/39(12.8%)	34/39(87.2%)
Deaths from Other Causes		36/75 (48%)	5/36(13,9%)	31/36(86.1%)

Twenty and four families had lost family members that had symptoms of HAE. Losses by asphyxia occurred in twenty of these. Eleven families lost at least one member from LE, and one family lost seven members.

The patients were evaluated by when the death happened. The oldest death assessed occurred in the '50s. In the last decade, ten deaths were observed. Four (10%) of the thirty-nine deaths from LE happened in the last 3 years (Figure 3).

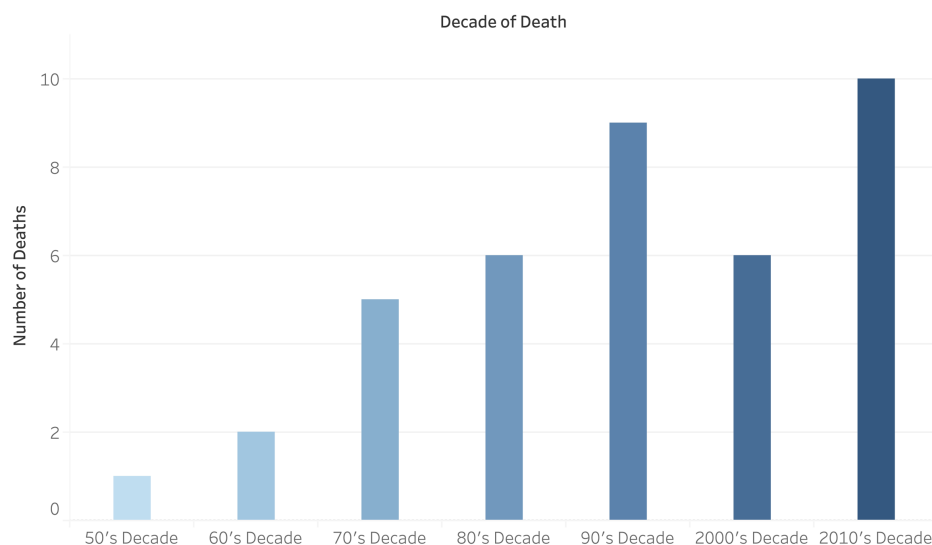


Figure 3 – Decade of death of patients deceased from Laryngeal Edema.

Twenty-three of the 39 patients were hospitalized, and 16/39 (41%) died at home or on the way to the hospital. The time from symptom onset to seeking medical assistance had a median of 4 hours, and Q1; Q3 of 2.75;9.25 hours (Figure 4-A). Meanwhile, the time to death had a median of 8 hours and Q1; Q3 of 4.0;15.0 hours (Figure 4-B). Only 1/39 (2.6%) died in less than one hour after the symptom's onset.

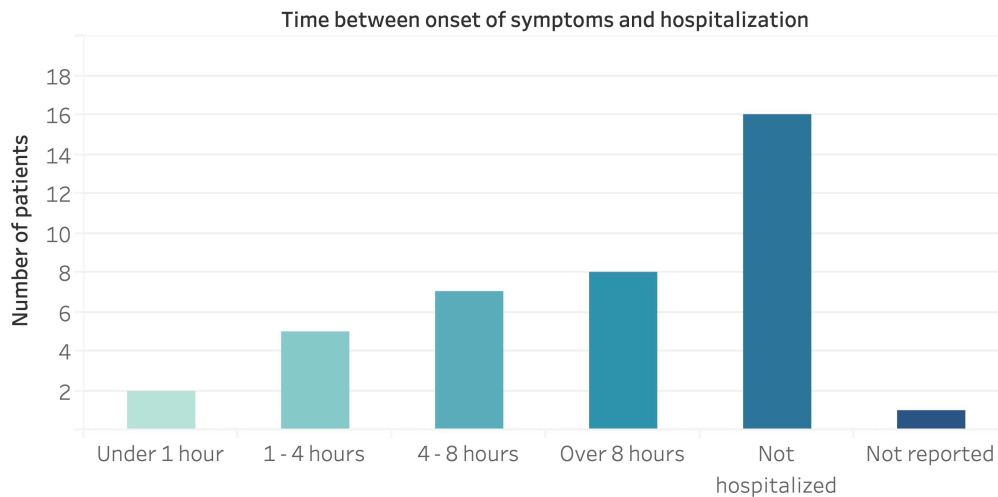


Figure 4- A.

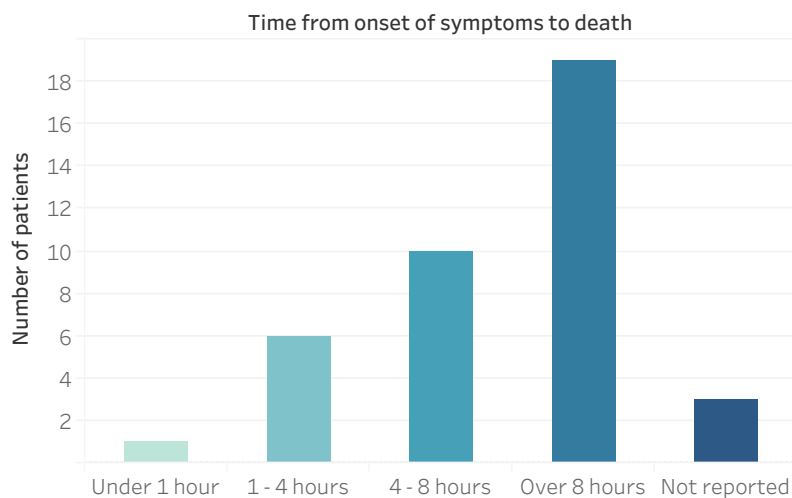


Figure 4-B.

Figure 4 – A - Time from symptom onset and hospitalization. Sixteen patients were not hospitalized. B – Time from symptom onset and death. One patient died in one hour, and most patients looked for medical assistance and died more than 4 hours after the onset of the symptoms.

All five patients that were previously diagnosed and died from asphyxia used androgens prophylaxis. Two of them were using it irregularly. During the crisis that evolved to

asphyxia, 3 of them received Fresh Frozen Plasma (FFP). Two interviewees reported no response to the FFP. One related a partial improvement. However, the patient presented symptoms worsening after the infusion. The other 36 patients did not receive any medication specific to HAE. Eighteen (46.2%) of the 39 patients received medication with no proven effectiveness in treating HAE crises. These medications were antihistamines, corticoids, adrenaline, and antibiotics. In 2/39 (5.1%), orotracheal intubation was performed or attempted. And in 12/39 (30.8%), tracheostomy or cricothyroidotomy was done or attempted.

In patients whose final cause of death was EL, we asked about the presence or absence of other symptoms such as face or tongue edema, throat pain, or discomfort. Table 2 shows the description of the prevalence of these symptoms during the event leading to death. A comparison was made between these signs and symptoms and the time to death, also shown in Table 2.

Table 2 - Prevalence of symptoms during HAE crisis that evolved to death and comparison of symptoms and time from symptom onset to death.

Symptoms	N (%)	95% confidence interval of the proportion*	Time from onset of symptoms to death		P value**
			Less than 4 hours (n=7)	4 hours or longer (n=29)	
Facial edema					
Yes	10(25.6)	0.132; 0.421	1(11.1)	8(88.9)	0.652
No	29(74.4)		6(22.2)	21(77.8)	
Tongue edema					
Yes	5(12.8)	0.043; 0.274	1(20.0)	4(80.0)	1.000
No	34(87.2)		6(19.4)	25(80.6)	
Lips edema					
Yes	6(15.4)	0.059; 0.305	1(16.7)	5(83.3)	1.000
No	33(84.6)		6(20.0)	24(80.0)	
Stridor					
Yes	5(12.8)	0.043; 0.274	2(50.0)	2(50.0)	0.163
No	34(87.2)		5(15.6)	27(84.4)	
Throat pain/discomfort					
Yes	5(12.8)	0.681; 0.949	1(20.0)	4(80.0)	1.000
No	6(15.4)		5(19.2)	21(80.8)	
Not informed					

Dysphonia					
Yes	21(53.8)	0.372; 0.700	3(14.3)	18(85.7)	0.418
No	18(46.2)		4(26.7)	11(73.3)	
Agitation					
Yes	13(33.3)	0.191; 0.502	2(15.4)	11(84.6)	0.697
No	26(66.7)		5(21.7)	18(78.3)	
Neck edema					
Yes	12(30.8)	0.170; 0.476	1(8.3)	11(91.7)	0.384
No	27(69.2)		6(25.0)	18(75.0)	
Dyspnea/tachypnea					
Yes	10(25.6)	0.130; 0.421	3(33.3)	6(66.7)	0.333
No	29(74.4)		4(14.8)	23(85.2)	

*Confidence Interval for Proportion between 0 and 1 represents the number of patients in this interval who would present the described symptomatology 95% of the time if the study were repeated.

**Pearson's exact chi-square test. At the 0.05 level, there was no difference between the proportions.

After the definition of asphyxia due to laryngeal edema by the Verbal Autopsy, the cause of death on the patients' death certificates was analyzed. In only 5/39 (12.8%) of the patients, the original cause of death on the certificate was LE. In most cases, 23.3% were mistaken with anaphylaxis/allergy. Seven (17.9%) of the thirty-nine patients had been established as an undefined cause (Figure 5).

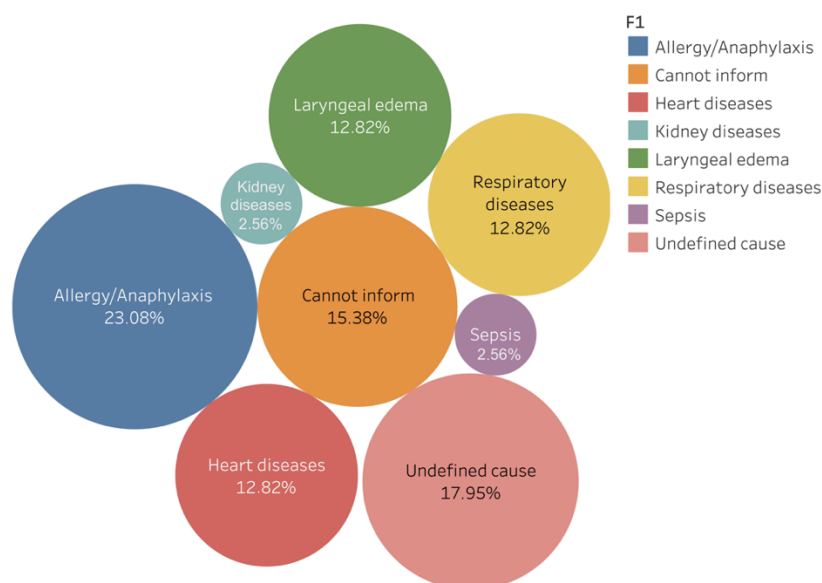


Figure 5 - Cause of death on the Death Certificate among patients who died from Laryngeal Edema. F1 represents the color of the described diseases. The sample size is represented by the size of the circle.

The ages of deaths in the different groups were compared. Among patients previously diagnosed with HAE, the mean age among those who died from other causes was 69.80 (± 22.69) years, and among those from LE, 45.80 (± 15.74) years (Figure 6-A). Age at death was compared between those patients who died from LE and had a previous diagnosis, mean age 45.80 (± 15.74) years, and those who were only diagnosed after the verbal autopsy, mean 38.38 (± 14.43) years (Figure 6-B). Regardless of the previous diagnosis of HAE, the authors compared the ages between patients who died from LE, mean 39.33 (± 14.60), and those who died from other causes, mean 59.75 (± 17.84) years (Figure 6-C).

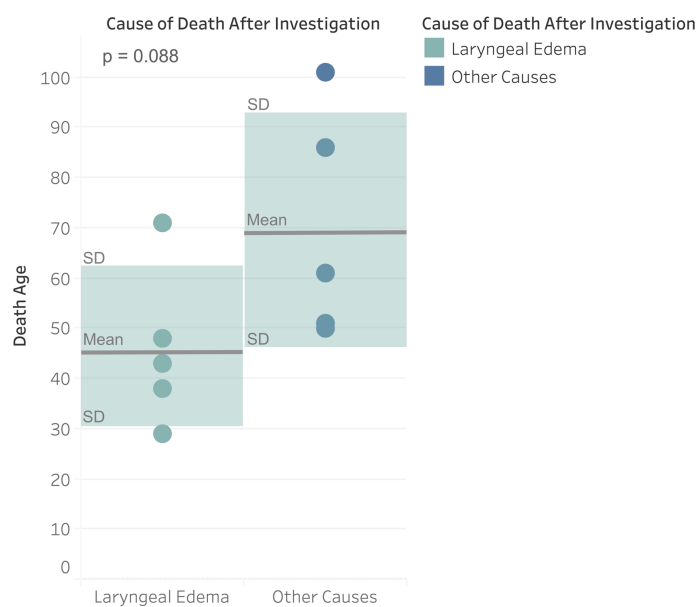


Figure 6-A

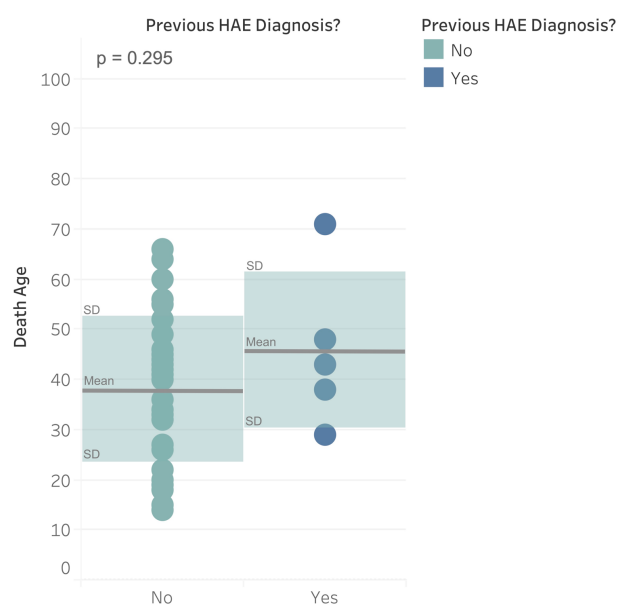


Figure 6-B

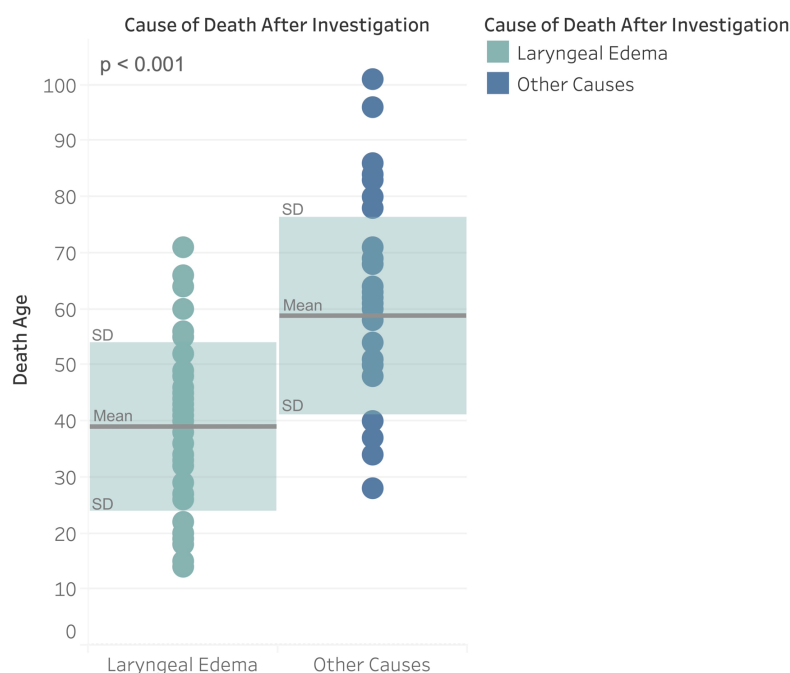


Figure 6-C

Figure 6 – Death age comparison in different groups. 6-A – Death age in previously diagnosed patients dead from other causes and from LE. 6-B – Death ages comparison in patients dead by LE in patients diagnosed after VA with those previously diagnosed. 6-C - Comparison of the age at death of patients who died from LE and other causes of death.

Discussion

The number of patients with a possible diagnosis of HAE was considerably higher than the patients who had a confirmed diagnosis. According to the casuistic assessed, for each diagnosed patient, there are possibly 1.4 more undiagnosed patients.

Most deaths occurred in patients not previously diagnosed. Asphyxia due to laryngeal edema was the highest cause of death, accounting for more than half of the cases, even when compared to the sum of all other causes of death in the population studied.

It was observed that even in diagnosed patients, deaths from EL continue to occur, with no difference between the groups when compared to deaths from other causes in patients diagnosed with HAE.

Sixteen LE deaths occurred from 2000 to 2020 and another 23 deaths in the previous 50 years. The proportionally higher current number may be a consequence of the study design itself, which attempts to reduce recall bias by limiting the kinship of the interviewee, limiting the analysis of older deaths. However, the data serves as a warning

since there are no recent reports of HAE deaths in high-income countries, contrary to what was found in this study.

The use of prophylaxis reduces the chance of edema and, consequently, death from asphyxia. However, despite prophylaxis, five diagnosed patients died from LE, two of whom were on irregular use.

Less than 60% of the patients sought medical attention in the episode with fatal outcomes. Even when patients sought assistance, 65% of them took more than 4 hours to do so. Only one of the patients died in less than an hour, and the median time from symptom onset to death was 8 hours, indicating that the patients might have had ample time to seek medical attention.

Only 3 of the patients received FFP, and none received other medications indicated in the HAE crisis. The small number of patients diagnosed among the deaths may have influenced the low number of patients receiving adequate treatment in the LE. Airway maintenance also had a low rate among patients, and this procedure should be performed in the imminence of asphyxia, regardless of the HAE diagnosis.

Among the symptoms presented in the crisis that progressed to death, throat pain/discomfort was the most common, occurring in 71.8% of the patients, followed by dysphonia in 53.8%. However, when comparing the associated symptoms and the time of progression to death, none showed a difference between the proportions. There was no evidence of any symptoms with a possible faster evolution to a fatal outcome.

The original causes of death in the certificates are noteworthy. In only five patients, LE was the underlying cause. Anaphylaxis was the diagnosis most confused with HAE. However, the presence of other diagnoses such as kidney disease is notable, possibly due to the recurrent edema suffered by the patient throughout life that may have been a confounding factor for the diagnosis.

Analyzing the ages of the deaths, we see a trend toward earlier death in the group that suffered asphyxia by LE compared to deaths from other causes in the previously diagnosed patients. However, there was no significant difference between the groups, possibly due to the small number of patients diagnosed. No significant difference was observed between the ages of the groups who died from LE with and without a prior diagnosis, despite a lower mean in the undiagnosed patients. When age at death was compared, in patients who died of other causes and patients who died of LE, regardless

of the previous diagnosis, patients who suffered from LE asphyxia died on average 20 years earlier with statistical significance.

Limitations

The major limitation of this study is that the data were subject to memory gaps. The limitation of the distance of the interviewed generation from the analyzed death was used to reduce this bias.

Another limitation of this study is that it is an observational study with a retrospective component. However, it would be unfeasible to conduct a prospective study evaluating deaths in undiagnosed patients.

The prevalence of follow-up patients who have already lost family members to LE is relevant. This fact may have occurred since patients who suffered losses may have sought more medical assistance than patients who did not.

Since this is a rare disease, the number of patients analyzed is relatively small compared to studies of other more prevalent diseases. This number of patients may influence the statistical analysis, as in the case of the age of death comparisons.

Conclusions

In December 2020, the World Health Organization (WHO) published a fact sheet on the diseases responsible for the highest mortality in the world population. The top 10 causes of death together are responsible for 55% of deaths. The research presented in this paper showed that in more than 50% of the population studied there was a single cause of death, asphyxia due to laryngeal edema. The WHO report states that it is necessary to evaluate and know why people die in order to improve the way they live.

Measuring mortality is one way to evaluate the efficiency of the health care system. Rare diseases, such as Hereditary Angioedema, are usually neglected and are disadvantaged when these assessments are made. Having knowledge of the situation experienced by these patients is the first step toward measures aimed at their improvement.

Public policies directed to the correct diagnosis and access to treatment are indispensable to change the observed scenario. Encouraging more and greater research will help in the generation of increasingly robust and reliable information to enable information-based decision making by physicians and health authorities.

Acknowledgments

We thank all patients and relatives that participated in this study. All of you were essential for the development of this research that analysis this delicate subject that is the death of relatives.

References

1. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):235-238. doi:10.1016/j.transci.2003.08.007
2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *New Engl Journal Med.* 2020;382(12):1136-1148. doi:10.1056/NEJMra1808012
3. Osler W. *This Original Article Was Published in 1888.* Vol 95.; 2010.
4. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1). doi:10.1186/s40413-017-0180-1
5. 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. doi:10.1097/00000441-198207000-00001
6. 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):692-697. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.055
7. Landerman N. HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA I. Case Reports and Review of the Literature. *J Allergy.* 1962;33(4):316-329. doi:0.1016/0021-8707(62)90031-x
8. 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 (on-line) doi:10.1007/s12016-021-08897-8
9. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schöpf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):349-354. doi:10.4065/75.4.349
10. Bork K. A Decade of Change: Recent Developments in Pharmacotherapy of Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):183-192. doi:10.1007/s12016-016-8544-9
11. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453-1457. doi:10.2471/BLT.07.045120
12. Von Elm E, Pocock SJ, Vandenbroucke JP, Altman DG, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005. <https://abstracts.cochrane.org/2005-melbourne/strengthening-reporting-observational-studies-epidemiology-strobe>

