

Alex de Cerqueira Silveira Figueiredo<sup>1</sup>  
Angelina Xavier Acosta<sup>1,2</sup>  
Regis de Albuquerque Campos<sup>1,3</sup>  
Camila Ferreira Ramos<sup>1</sup>  
Temis Felix<sup>4</sup>  
Ney Boa-Sorte<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Brasil.

<sup>2</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

<sup>3</sup>Serviço de Imunologia e Alergologia, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

<sup>4</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

<sup>5</sup>Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

✉ **Alex Figueiredo**

Av. Araújo Pinho, 60, apt. 3, Canela, Salvador, Bahia  
CEP: 40110-150  
✉ alexcsf@ufba.br

Submetido: 15/12/2024  
Aceito: 07/02/2024

## RESUMO

**Introdução:** O angioedema hereditário associado à deficiência de C1 esterase (AEH-C1-INH) é uma doença rara (DR) que se manifesta com a ocorrência de episódios recorrentes de angioedema não pruriginoso subcutâneo ou submucoso, o que gera impactos em todos os aspectos da vida dos indivíduos. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida e a jornada clínica e assistencial dos pacientes com AEH-C1-INH. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional ambispectivo em que foram aplicados questionários relacionados à qualidade de vida e jornada assistencial, além da coleta de dados clínicos dos prontuários nos tempos 0, 6 e 12 meses. **Resultados:** Foram recrutados 15 indivíduos com AEH-C1-INH e a mediana (I.I.Q) de idade da amostra foi de 38 anos (30-43). O tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 8 anos. Os dados clínicos demonstraram história familiar positiva expressiva, ocorrência importante de edema de laringe em algum momento da vida e altos índices de recorrência das crises de angioedema durante os 12 meses de estudo. A qualidade de vida apresentou prejuízo importante principalmente em aspectos físicos, emocionais e vitalidade, sem variações significativas no tempo de estudo. Além disso, vale destacar a perda de produtividade expressiva associada a gastos médios de R\$3.017,00 para medicamentos e R\$598,00 para exames complementares em 12 meses. **Conclusão:** Observa-se um panorama de perda significativa de qualidade de vida relacionada ao AEH-C1-INH, principalmente por impactos da saúde física e emocional no exercício das atividades rotineiras. Ressaltam-se os impactos econômicos da jornada terapêutica, tanto pela perda de produtividade quanto pela necessidade de financiar medicamentos e exames que deveriam ser responsabilidade do Estado por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Portanto, fica clara a importância de medidas públicas que busquem amenizar os impactos causados pela doença nos indivíduos acometidos.

Palavras-chave: Angioedemas Hereditários; Doenças Raras; Avaliação em Saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hereditary Angioedema associated with C1 esterase deficiency (HAE-C1-INH) is a rare disease (RD) that manifests with recurrent episodes of non-pruritic subcutaneous or submucosal angioedema, which impacts on all aspects of the individual's life. **Objective:** To evaluate the quality of life and the clinical and care journey of patients with HAE-C1-INH. **Material and Methods:** This is an ambispective observational study in which questionnaires related to quality of life and care journey were applied, in addition to the clinical data collection from medical records at 0, 6 and 12 months. **Results:** 15 subjects with HAE-C1-INH were recruited and the median (IQR) age of the sample was 38 years (30-43). The average time between the first symptoms and diagnosis was 8 years. The clinical data showed a substantial positive family history, considerable occurrence of laryngeal edema at some point in life and high rates of recurring angioedema crises during the 12 months of the study. Quality of life was significantly impaired, especially in terms of physical and emotional aspects and vitality, with no significant variations over the study period. It is also worth noting the major loss of productivity associated with average costs of R\$3,017.00 for medication and R\$598.00 for complementary tests over 12 months. **Conclusion:** There is a noticeable loss of quality of life related to HAE-C1-INH, mainly due to the impact on physical and emotional health when carrying out routine activities. The economic impacts of the therapeutic journey stand out, both due to the loss of productivity and the need to finance medicines and tests that should be the responsibility of the State through the Unified Health System (SUS). Therefore, the importance of public measures that seek to mitigate the impacts caused by the disease on affected individuals is evident.

Key-words: Angioedemas, Hereditary; Rare Diseases; Health Evaluation.

## INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário associado à deficiência de C1 esterase (AEH-C1-INH) é uma doença rara (DR), de caráter autossômico dominante devido a variantes no gene *SERPING1* localizado em 11q12-q13.1.<sup>1,2</sup> A prevalência mundial varia entre 1:10.000 a 1:50.000.<sup>1</sup>

A deficiência de C1 esterase resulta na ativação desordenada de vários mecanismos, como o sistema complemento, coagulação e cininas. Como consequência há formação de substâncias vasoativas e a ocorrência de edema recorrente e não pruriginoso.<sup>1,2</sup> O quadro se instala de maneira gradual e acomete principalmente face, extremidades, abdome, genitália e tronco. A principal e mais grave complicação apresentada por esses pacientes é o edema de vias aéreas, acometendo laringe e podendo levar à morte por asfixia.<sup>3</sup> O tratamento é realizado com base em 3 pilares: tratamento das crises agudas e profilaxia de curto ou longo prazo.<sup>4</sup> Adicionalmente, mesmo nos casos em que não ocorrem eventos graves de edema, essa doença é incapacitante, tanto física quanto psicologicamente.

De fato, os indivíduos com AEH-C1-INH relatam sentimentos de medo, especialmente com a possibilidade de ocorrência de um edema de laringe, evento que associam à possibilidade de morte.<sup>5</sup> Neste mesmo estudo, os pacientes referiam angústia e estresse por terem que visitar serviços de urgência, nos quais a maioria referiu ter experiências negativas ou ainda referiam fobias de agulhas, dificuldades ou necessidade de apoio no uso dos medicamentos.<sup>5</sup> Esse processo resulta em impacto relevante na qualidade de vida não somente pelo comprometimento funcional devido ao edema, mas também devido à dor e a outros sintomas frequentes, incluindo fadiga, náuseas e vômitos.<sup>6,7</sup>

Portanto, compreender o perfil e a jornada dos indivíduos com AEH-C1-INH em busca do diagnóstico e terapêutica, considerando desfechos de saúde relacionados aos pacientes, custos e a utilidade em nosso meio é de suma importância para a prática da avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Assim o estudo buscou, por meio de informações integradas sobre epidemiologia, desfechos clínicos, qualidade de vida e mensuração dos custos diretos e indiretos descrever a jornada do participante acometido por essa doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional longitudinal, ambispectivo, vinculado ao projeto Rede Brasileira de Doenças Raras<sup>8</sup> cujos dados foram obtidos por meio da aplicação de questionários. O estudo foi realizado no ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (Hupes-UFBA), gerido pela Empresa Brasileira de

Serviços Hospitalares (Ebserh), entre junho de 2021 e dezembro de 2022. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES-UFBA/Ebserh, protocolo número 4.768.653/2021.<sup>8</sup>

Foram convidados para participar do estudo os indivíduos com diagnóstico confirmado de AEH-C1-INH e que estavam em acompanhamento no período de recrutamento (junho a dezembro de 2021). Foram identificados 40 indivíduos, dos quais 15 aceitaram participar, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Aqueles que tiveram dados incompletos ou solicitaram retirada do estudo foram excluídos. A seleção amostral foi não-casual.

Foram avaliados os seguintes desfechos, por meio dos instrumentos de coleta: 1) qualidade de vida (SF-36);<sup>9</sup> 2) qualidade de vida relacionada a valor de utilidade (EQ-5D);<sup>10</sup> 3) qualidade de vida para AEH (AE-QoL);<sup>11</sup> 4) adesão ao tratamento medicamentoso (BMQ);<sup>12</sup> 5) jornada diagnóstica e aferição de custos particulares (instrumento criado pelos autores); 6) satisfação com o serviço e o tratamento (NPS);<sup>13</sup> 7) perda de produtividade (WPAI-GH);<sup>14</sup> e 8) coleta de dados clínicos em prontuários.

A coleta dos dados foi realizada de forma presencial e/ou por meio de teleconferências, quando necessário. Os instrumentos foram aplicados na linha de base, quando houve a admissão no estudo (visita 1), e semestralmente, por 12 meses (6 meses: visita 2; 12 meses: visita 3). Foram utilizados questionários impressos e, posteriormente, os dados foram inseridos e armazenados na plataforma TPValue®.

Os dados foram analisados com análise descritiva por meio de frequências simples e relativas, bem como medidas de tendência central e dispersão (médias com desvio padrão e/ou medianas com intervalo interquartil). O coeficiente de variação foi utilizado para mensurar a variabilidade da média geral dos três momentos de aferição para as escalas SF-36, EQ-5D e AE-QoL. O Microsoft Excel® 2019 foi o software utilizado para as análises estatísticas.

## RESULTADOS

A amostra inicial foi constituída por 15 indivíduos com AEH-C1-INH, sendo 12 (73,0%) adultos, dois adolescentes e dois idosos. A mediana (I.I.Q) da idade dos participantes foi de 38,0 (30,0-43,0) anos, com média (DP) de 36,9 (15,6) anos, variando de 11 a 73 anos. Os demais dados demográficos encontram-se na Tabela 1. Houve perda de seguimento nas visitas subsequentes: 73% dos que participaram na visita de admissão (v1) foram reavaliados na visita de 6 meses e 80%, na visita de 12 meses (v3).

**Tabela 1:** Características demográficas de pacientes com Angioedema Hereditário acompanhados no Hupes-UFBA/Ebserh.

	N	Porcentagem (%)
Sexo		
Feminino	11	73,3
Masculino	4	26,6
Faixa etária		
Adolescentes	2	13,3
Adultos	12	80
Idosos	1	6,3
Procedência		
Salvador	7	46,6
Interior da Bahia	7	46,6
Outros estados	1	6,3

## Dados clínicos

Os antecedentes dos participantes evidenciaram que 93,0% (14/15) possuíam histórico de AEH-C1-INH na família, principalmente em familiares do primeiro grau, 38% apresentaram edema de laringe, com necessidade de hospitalização em algum momento da vida, e 8% necessitaram de intubação orotraqueal. Dentre os principais locais afetados pelos edemas recorrentes, foram descritas as regiões do abdome, face e extremidades.

Quanto aos dados clínicos prospectivos, nos primeiros 6 meses de estudo (v1-v2), 85% dos participantes apresentaram recorrências de crises de angioedema, e desses, 27% apresentaram edema de laringe, um importante sinal de gravidade. Além de vias aéreas, as regiões mais afetadas pelas crises foram extremidades, abdome e face. Já nos 6 meses finais (v2-v3), 70% dos participantes apresentaram recorrência de crises de angioedema, porém nenhum deles foi acometido por edema de laringe ou precisou de internamento.

## Jornada diagnóstica

A média (DP) do número de médicos procurados pelos participantes até o diagnóstico foi de 6,4 (9,2) profissionais, sendo que 92,8% foram diagnosticados por médicos alergologistas e 6,2% por pediatras. A média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de, aproximadamente, 8,0 anos.

Somente 26% realizaram exames laboratoriais de dosagem sérica ou atividade da C1-INH para o diagnóstico e nenhum deles realizou confirmação com investigação da variante genética, até o momento da admissão no estudo.

## Qualidade de vida

Os resultados referentes a qualidade de vida geral (QVg) e os domínios aferidos estão descritos na Tabela 2.

Os resultados de QV aferidos com escala específica para indivíduos com angioedema recorrente (AE-QoL) estão descritos na Tabela 3.

## Utilidade

O cálculo da utilidade média (DP), mensurada pelo EQ-5D, na admissão (v1) foi de 0,703 (0,262); com seis meses, na v2, de 0,700 (0,244) e, após um ano, na v3, de 0,674 (0,184). Cabe destacar que não houve variação significativa nos escores de utilidade nos 12 meses de estudo ( $p > 0,05$ ), com um coeficiente de variação (CV) médio de 30,9%, para uma utilidade média (DP) de 0,716 (0,221).

## Satisfação com o tratamento

O índice de aprovação do tratamento e seguimento no Hupes, referido pelos indivíduos estudados, foi de 9,57 (96,0%), enquanto o índice de aprovação do tratamento medicamentoso foi de 7,92 (80,0%).

## Perda de produtividade

Os impactos no rendimento no trabalho e nas atividades em geral por meio da porcentagem de dias ou horas afetadas pela doença mostraram que os participantes com emprego formal no momento das entrevistas apontaram, nas visitas de admissão (v1), 6 meses (v2) e 12 meses (v3) respectivamente, que 14,0%; 1,4% e 0% relataram absenteísmo e 42,5%; 38,3%; e 4,0% de presenteísmo, revelando uma queda na perda de produtividade ao longo do tempo.

Com todos os participantes recrutados, independente do status trabalhista, as respostas acerca do comprometimento das atividades diárias em geral, revelaram que as porcentagens médias foram de 50,0%; 52,0% e 29,0%.

## Adesão ao tratamento medicamentoso

A avaliação da adesão terapêutica, evidenciou que os participantes, em geral, não possuíam dificuldade de ler, abrir a embalagem e tomar muitos comprimidos, independente da visita em que o dado foi avaliado. Na visita de admissão, dificuldade de se recordar de tomar o remédio foi referida por 20% dos avaliados, 20% relataram descrenças na eficácia ou a existência de efeitos colaterais e somente 6,7% relataram dificuldade em aderir ao regime do tratamento medicamentoso.

Após seis meses, não houve mudanças no percentual de relato de dificuldade de recordação (20%), mas aumento dos outros domínios, pois 36% relataram

**Tabela 2:** Valores médios (DP) dos escores de QVg à admissão, seis meses e doze meses após, entre 13 indivíduos com AEH-C1-INH, Hupes-UFBA/Ebserh, 2021-2023.

QV-Domínio (SF-36)	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Média geral (DP)	CV (%)
Estado geral de saúde	59,2 (20,6)	55,0 (8,9)	52,5 (12,3)	55,6 (3,4)	6,1
Capacidade funcional	55,4 (28,1)	71,3 (30,4)	66,5 (26,1)	64,4 (8,1)	12,6
Aspectos físicos	42,9 (40,2)	46,9 (47,1)	57,5 (39,2)	49,1 (7,5)	15,4
Dor	53,1 (28,1)	46,2 (26,7)	53,0 (32,3)	50,9 (4,0)	7,8
Vitalidade	44,1 (14,4)	41,25 (6,9)	40,0 (17,0)	41,8 (2,1)	5,0
Aspectos sociais	50,7 (27,0)	54,6 (9,2)	49,9 (5,9)	51,7 (2,5)	4,9
Aspecto emocional	44,1 (41,2)	50,0 (52,7)	50,0 (52,7)	48,0 (3,4)	7,1
Saúde mental	48,3 (14,4)	52,0 (10,3)	52,0 (10,3)	50,8 (2,1)	4,2

QV: qualidade de vida; DP: desvio-padrão; CV: coeficiente de variação.

**Tabela 3:** Valores médios (DP), medianos (IIQ) e CV dos escores de QV específico para indivíduos com angioedema recorrente entre 13 indivíduos, Hupes-UFBA/Ebserh, 2021-2023.

QV-Domínio (AE-QoL)	Média geral (DP)	CV (%)	Mediana (I.I.Q)	Min.-máx.
Capacidade funcional	51,0 (41,9)	82,2	65,3 (0-75)	0-100
Fadiga/humor	55,8 (48,8)	87,4	67,5 (0-100)	0-100
Medos/vergonha	59,7 (47,3)	79,3	79,2 (0-100)	0-100
Nutrição	50,0 (50,6)	101,2	50 (0-100)	0-100
Escore total	55,4 (43,4)	78,3	77,2 (0-86,8)	0-91,2

QV: qualidade de vida; DP: desvio-padrão; CV: coeficiente de variação.

a existência de efeitos colaterais importantes e 36% dificuldade em aderir ao regime do tratamento. Na v2, aproximadamente 45% dos participantes utilizaram danazol, 27% utilizaram transamin e os outros 27% utilizaram oxandrolona.

Com um ano de terapêutica (v3), observou-se um aumento considerável nas dificuldades relacionadas às crenças e recordação, apontadas por 54% dos participantes. Nessa visita, 40% utilizavam danazol, 30% oxandrolona e 30% ácido tranexâmico.

### Custos particulares (*out-of-pocket*)

A dificuldade de conseguir os medicamentos necessários foi relatada por 46,7% dos participantes, que referiram precisar de financiamento próprio para manter o tratamento, gastando, em média, R\$1.295,00 nos 6 meses anteriores ao início do estudo (v1). Justificaram essa prática devido à ausência dos medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) ou à dificuldade de consegui-los. Ademais, 73,3% dos participantes necessitaram pagar por exames laboratoriais devido à fila de espera do sistema público, originando o custo médio de R\$ 333,00. Nos 6 meses subsequentes (v2), o gasto médio indicado pelos participantes para a compra de medicamentos foi de R\$1.722,00 e o com exames complementares foi R\$265,00.

Já nos 6 meses finais do estudo (v3), 36% dos

participantes precisaram de financiamento próprio para manter o tratamento, gastando, em média, R\$691,00 em 6 meses, e 73% necessitaram pagar por exames laboratoriais, originando o custo médio de R\$176,00 em 6 meses. Por fim, 63% necessitam pagar pelo transporte para chegar até o Hupes, o que gerou um custo médio de R\$44,00 em 6 meses.

Os dados detalhados sobre custos particulares, especificando quais medicamentos e exames complementares os indivíduos precisaram custear, encontram-se na Tabela 4.

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a qualidade de vida, utilidade, adesão terapêutica, jornada diagnóstica e perda de produtividade entre indivíduos com AEH-C1-INH tratados em serviço de referência na região Nordeste do Brasil. Em suma, os dados mostram um impacto relevante na qualidade de vida, sendo o domínio vitalidade o mais comprometido, quando avaliado a QV global e uma variação acentuada dos escores, quando mensurado por instrumento de QV específico. Adicionalmente, a adesão terapêutica foi comprometida em cerca de ¼ dos indivíduos e o desembolso dos pacientes para obter medicamentos e exames foi associado a demora e problemas na assistência à saúde

**Tabela 4:** Detalhamento dos medicamentos e exames complementares que geraram custos particulares para os indivíduos com AEH-C1-INH em algum dos momentos do estudo, Hupes-UFBA/Ebserh, 2021-2023.

<b>Categoria</b>	<b>Especificação (número de casos em que houve custo particular/número total de casos)</b>
Medicamentos	Oxandrolona (5/5) Ácido tranexâmico (2/4) Danazol (1/6)
Exames complementares	Dosagem de complemento sérico (15/15) Exames laboratoriais gerais (15/15)

por parte do SUS.

O caráter agudo e imprevisível das crises de angioedema é um fator importante na perda de qualidade de vida dos indivíduos com AEH-C1-INH, já que o número de crises é correlacionado com piores níveis de funcionalidade, fadiga, medo/vergonha, ansiedade/depressão, dentre outros aspectos.<sup>7</sup> A QV desses indivíduos se mostrou prejudicada de maneira geral, mas destacam-se as piores médias gerais relacionadas a vitalidade, o que indica altos índices de cansaço e esgotamento, além de percepção de prejuízo na qualidade de vida por problemas físicos e emocionais. Esse resultado ratifica estudos anteriores, como o realizado por Gomide et al<sup>15</sup>, que observou uma menor saúde física e emocional em pacientes com AEH ( $p < 0,001$ ). Esses achados são comuns em doenças crônicas com episódios agudos de recorrência, como a Hipertensão e o Diabetes<sup>16</sup>, dado que não há perspectiva de cura e o controle depende de uma boa efetividade e adesão dos pacientes, aspecto muito prejudicado nas doenças crônicas.<sup>17</sup>

Na análise prospectiva da QV obtida por meio do SF-36, destaca-se a progressão negativa dos domínios vitalidade, estado geral de saúde e aspectos sociais. No entanto, mesmo as variações positivas não se deram de forma significativa, o que aponta para uma certa manutenção da qualidade de vida nos 12 meses de estudo. Isso demonstra uma estabilidade nos valores e, por isso, julgamos que pode ser utilizada a média das três visitas para fins de caracterização da QV por meio do SF-36. Ademais, os coeficientes de variação (CV) foram menores do que 10% na maioria dos domínios avaliados, o que demonstra um dado estável e consistente.

Os achados para a QV geral, em termos de valores de escores foram reproduzidos no instrumento de QV específico (AE-QoL) para a doença, com médias gerais em torno de 50% (50 pontos). Contudo, foram observados CV extremamente elevados (>80%) indicando uma baixa validade do dado obtido, devendo ser utilizado com cautela. Esse achado pode ser explicado pelo fato dos instrumentos de QV específicos abordarem domínios em que a repercussão do quadro clínico ser incluída entre os aspectos investigados, como ocorre no AE-QoL.

Os dados encontrados acerca da jornada até

o diagnóstico corroboram o já referido na literatura para o AEH-C1-INH e não é diferente do observado em outras doenças raras.<sup>18,19</sup> Nossos resultados reforçam a dificuldade dos profissionais generalistas ou de outras especialidades no reconhecimento da história natural da doença, além da escassez de centros referência em DR, nos quais o diagnóstico poderia ser realizado de forma mais rápida e eficaz, o que garantiria tratamento em tempo oportuno e um melhor prognóstico.<sup>20</sup>

Os dados clínicos retrospectivos evidenciaram uma alta ocorrência de edema de laringe e hospitalizações, muito provavelmente antes mesmo do diagnóstico definitivo. Mais de 85% dos pacientes que evoluem para óbito por asfixia devido a AEH-C1-INH só obtém o diagnóstico após o evento fatal, o que reafirma a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces.<sup>20</sup>

Ainda nesse aspecto, mais de 70% dos participantes possuíam um diagnóstico clínico, sem exames complementares e confirmação genética. A dificuldade de acesso a exames moleculares e/ou bioquímicos muito específicos ocorre em outras doenças raras, especialmente entre os erros inatos do metabolismo.<sup>21</sup> Isso é ainda mais grave para aquelas populações com vulnerabilidade socioeconômica. Essa importante expressão do diagnóstico clínico observada no presente estudo é corroborada por Christiansen et al<sup>18</sup>. Esses autores ratificam que as características clínicas do AEH-C1-INH são muito particulares e deveriam ser de conhecimento geral de todo médico, viabilizando a suspeição, o diagnóstico e, conseqüentemente, uma redução na morbimortalidade nesses indivíduos.<sup>18</sup>

A recorrência do edema durante a etapa prospectiva do estudo foi expressiva. Esses quadros geralmente se manifestam como edemas de extremidades e face. Evidências apontam que, levando em consideração a história natural da doença, a faixa etária em que mais ocorrem exacerbações é a de 20 a 29 anos,<sup>22</sup> que corresponde a menos de 25% dos indivíduos incluídos neste estudo. Observou-se uma redução relativamente pequena no número de episódios de angioedema, mas os dados não são consistentes para uma conclusão segura. Também, não foi possível estabelecer relação entre o tipo de tratamento utilizado e a ocorrência de avaliações, dado o tamanho amostral reduzido, a perda de seguimento não desprezível e a

baixa adesão dos indivíduos elegíveis (37,5%).

O medicamento mais eficaz no tratamento agudo dessas crises é o acetato de icatibanto, porém não foi utilizado por nenhum dos participantes. Pode-se aventar que o acesso ao mesmo seja dificultado pelo alto custo e necessidade de processos judiciais para consegui-lo.<sup>23</sup> O acesso integral das pessoas com DRs ao sistema público de saúde ainda é bastante dificultado e, muitas vezes, a judicialização é a única forma de ter acesso aos medicamentos e serviços. Vale ressaltar que a via judicial é vagarosa e o acesso a esses mecanismos também não se dá de forma igualitária.<sup>24</sup> Nesse cenário, resta aos indivíduos utilizar o financiamento próprio para ter acesso à terapêutica e acompanhamento clínico adequados, gerando um ônus importante.

O prejuízo financeiro pelo gasto do orçamento pessoal e/ou familiar com a compra de medicamentos e a realização de exames é acentuado pela perda de produtividade principalmente relacionada ao presenteísmo, que mesmo apresentando queda no tempo de estudo, permanece relevante, causando aprofundamento da vulnerabilidade socioeconômica vivenciada por muitos dos indivíduos atendidos no local do estudo. Os dados corroboram com Lumry et al<sup>25</sup>, que discute que a perda de produtividade observada nos pacientes com AEH-C1-INH é expressiva e pode ser comparada com aqueles que apresentam asma severa ou doença de Crohn, evidenciando o impacto dessa doença.<sup>25</sup>

A dispensação dos medicamentos pelo SUS foi a maior dificuldade relacionada à adesão medicamentosa. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AEH-C1-INH<sup>26</sup>, construído em 2016, aponta o danazol como padrão ouro na profilaxia da recorrência de crises, porém o que se observa na prática é o uso importante também de outros medicamentos, como ácido tranexâmico e oxandrolona, esses que não são previstos pelo PCDT e, portanto, têm acesso dificultado pelo sistema público. Esse uso fora do estabelecido no PCDT pode explicar os gastos out-of-pockets por parte dos indivíduos pesquisados.<sup>26</sup>

O aspecto do questionário de adesão terapêutica que apresentou maior aumento durante o tempo de estudo foi a crença em efeitos colaterais importantes, reforçando achados da literatura que apontam o medo de reações adversas como um dos fatores que mais causam a má aderência.<sup>5,27</sup> De fato, estudos qualitativos em indivíduos com AEH-C1-INH mostram o medo dos eventos adversos como um dos fatores produtores de estresse e sentimentos negativos entre os pacientes.<sup>5</sup>

O estudo apresenta limitações que devem ser citadas. Há um elevado risco de viés de seleção, dado ser uma amostra obtida em um centro de referência, que tende a concentrar casos mais graves e com menor vulnerabilidade, já que o acesso a serviços de alta complexidade é mais difícil.<sup>28</sup> Associado a isso, ainda tem-se a baixa adesão ao estudo por parte dos

indivíduos elegíveis. Podemos também citar que o método de coleta dos dados mesclado entre entrevistas presenciais e por teleatendimento pode ter trazido um risco de viés e comprometido a qualidade dos dados. Contudo, a consistência dos dados de QV global e da utilidade, que apresentaram baixa variabilidade entre os três momentos de coleta, reforçam a validade destes dados, com alta probabilidade de representar, de fato, a verdadeira forma como esses fenômenos se manifestam em nosso meio. Coaduna-se a isso, a replicabilidade dos achados com outros estudos publicados previamente, que ratificam o consistente comprometimento da qualidade de vida nesses indivíduos.<sup>6,7,15,25</sup>

## CONCLUSÃO

O estudo ratifica que o angioedema hereditário associado à deficiência de C1-esterase se manifesta como uma doença altamente prejudicial a diversas esferas da vida dos indivíduos com a doença. O atraso no diagnóstico, a pior percepção da qualidade de vida, perda de produtividade, a necessidade de financiar exames e medicamentos por dificuldades com o acesso via sistema público de saúde, além dos altos índices de recorrência dos episódios agudos de angioedema foram achados consistentes com a literatura.

Esse conjunto de dados permite compreender, um pouco mais, a realidade causada pela doença e suscita a discussão sobre a importância de medidas públicas efetivas e uma linha de cuidado bem articulada entre os entes federados, que busquem assegurar o acesso pleno e digno dessas pessoas ao sistema de saúde.

## CONFLITO DE INTERESSES

Não existem conflitos de interesse por parte dos autores.

## REFERÊNCIAS

1. Ren Z, Zhao S, Li T, H. James Wedner, Atkinson JP. Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023 Apr 1 [citado em 2023 dez. 14]; 151(4):1040-9.e5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10449387/>.
2. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2014; 27(4):159-63.
3. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema: part 1: definition, classification, and diagnosis. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*. 2022; 6(2):151-69.

4. Caballero T. Treatment of hereditary angioedema. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2021 Feb 16; 31(1):1-16.
5. Burton AE, Lindsay-Wiles I, Herron D, Owen A, Elliott J, Metcalfe A et al. Hereditary angioedema patient experiences of medication use and emergency care. *International Emergency Nursing [Internet]*. 2023 Nov 1 [citado em 2023 dez. 14]; 71:101339. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755599X23000782>.
6. Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013 Nov; 111(5):329-36.
7. Neto C. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organization Journal*. 2023 Mar 1; 16(3):100758-8.
8. Felix TM. Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) [Internet]. 2021 [citado em 2023 dez. 14]. Disponível em: <https://raras.org.br/#raras>.
9. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997. Disponível em: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/15360>.
10. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Medical Decision Making*. 2015; 36(2):253-63.
11. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL): assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016; 71(8):1203-9.
12. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Revista de Saúde Pública*. 2012; 46(2):279-89.
13. Adams C, Walpola R, Schembri AM, Harrison R. The ultimate question? Evaluating the use of Net Promoter Score in healthcare: a systematic review. *Health Expectations*. 2022 ago. 19.
14. Ciconelli RM, Soárez PC, Kowalski CCG, Ferraz MB. The Brazilian Portuguese version of the work productivity and activity impairment: General Health (WPAI-GH) Questionnaire. *Sao Paulo Medical Journal*. 2006; 124(6):325-32.
15. Gomide M, Toledo E, Valle S, Campos R, Franca A, Gomez N et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics*. 2013; 68(1):81-3.
16. Shah S, Abbas G, Aslam A, Fawad Ahmad Randhawa, Faiz Ullah Khan, Haris Khurram et al. Assessment of health-related quality of life among patients with obesity, hypertension and type 2 diabetes mellitus and its relationship with multimorbidity. *Plos One*. 2023; 18(8):e0289502-2.
17. Alosaimi K, Alwafi H, Alhindi Y, Falemban A, Alshanberi A, Ayoub N et al. Medication adherence among patients with chronic diseases in Saudi Arabia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(16):10053.
18. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema. *Clinical Pediatrics*. 2016; 55(10):935-42.
19. Benito-Lozano J, López-Villalba B, Arias-Merino G, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022; 17(1).
20. Minafra FG, Cunha LAO, Mariano RGS, Goebel GA, Lima LS, Pinto JA. Investigation of mortality of hereditary angioedema in a reference center in Brazil. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022; 10(7):1805-12.
21. Guerrero RB, Salazar D, Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. *Annals of Translational Medicine*. 2018; 6(24):470.
22. Cao Y, Liu S, Zhi Y. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort. 2020; 15(1).
23. Grumach AS, Henriques MT, Pontarolli DAM, Botha J, Correa M. Icatibant use in Brazilian patients with hereditary angioedema (HAE) type 1 or 2 and HAE with normal C1-INH levels: findings from the Icatibant Outcome Survey Registry Study. *Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]*. 2022 jul. 1 [citado em 2023 out. 24]; 97(4):448-57. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-icaticibant-use-in-brazilian-patients-articulo-S0365059622000666>
24. D'Ippolito PIMC, Gadelha CAG. O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o complexo econômico-industrial da saúde. *Saúde em Debate*. 2019; 43(spe4):219-31.
25. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2010; 31(5):407-14.
26. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para angioedema hereditário. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
27. Demir S, Unal D, Olgac M, Gelincik A, Coskun R, Colakoglu B et al. Evaluating adherence to long-term prophylaxis treatment with danazol in adult hereditary angioedema patients: a real life study. *Marmara Medical Journal*. 2019; 7-13.

28. Oliveira APC, Gabriel M, Poz MRD, Dussault G. Desafios para assegurar a disponibilidade e acessibilidade à assistência médica no Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2017; 22(4):1165-80. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csc/2017.v22n4/1165-1180/>